

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 10 mg fillovertrukne tabletter  
Tivicay 25 mg fillovertrukne tabletter  
Tivicay 50 mg fillovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### Tivicay 10 mg fillovertrukne tabletter

Hver fillovertrukket tablet indeholder dolutegravnatrium svarende til 10 mg dolutegravir.

### Tivicay 25 mg fillovertrukne tabletter

Hver fillovertrukket tablet indeholder dolutegravnatrium svarende til 25 mg dolutegravir.

### Tivicay 50 mg fillovertrukne tabletter

Hver fillovertrukket tablet indeholder dolutegravnatrium svarende til 50 mg dolutegravir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Fillovertrukket tablet (tablet).

### Tivicay 10 mg fillovertrukne tabletter

Hvide, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på ca. 6 mm præget med 'SV 572' på den ene side og '10' på den anden.

### Tivicay 25 mg fillovertrukne tabletter

Svagt gule, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på ca. 7 mm præget med 'SV 572' på den ene side og '25' på den anden.

### Tivicay 50 mg fillovertrukne tabletter

Gule, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på ca. 9 mm præget med 'SV 572' på den ene side og '50' på den anden.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Tivicay er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af humant immundefektvirus (hiv)-inficerede voksne, unge og børn på mindst 6 år og derover, som vejer mindst 14 kg.

### **4.2 Dosering og administration**

Tivicay skal ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

## Dosering

### *Voksne*

*Patienter inficeret med hiv-1 uden dokumenteret eller klinisk formodet resistens over for integrasehæmmere*

Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg oralt én gang dagligt.

Dolutegravir skal administreres to gange dagligt i denne population, når det gives samtidig med visse lægemidler (f.eks. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin). Se pkt. 4.5.

*Patienter inficeret med hiv-1 med resistens over for integrasehæmmere (dokumenteret eller klinisk formodet)*

Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt.

Ved dokumenteret resistens, som inkluderer Q148 +  $\geq 2$  sekundære mutationer fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, antyder modeller, at en øget dosis kan overvejes til patienter med begrænsede behandlingsmuligheder (mindre end 2 aktive stoffer) som følge af fremskreden multiklasseresistens (se pkt. 5.2).

Beslutningen om at anvende dolutegravir til sådanne patienter bør være kvalificeret af resistensmønstret for integrasehæmmeren (se pkt. 5.1).

*Unge fra 12 år og derover, op til 18 år, som vejer mindst 20 kg*

Hos patienter, der er inficeret med hiv-1 uden resistens over for integrasehæmmere, er den anbefalede dosis af dolutegravir 50 mg én gang dagligt.

Alternativt kan 25 mg, hvis det foretrækkes, tages 2 gange dagligt (se pkt. 5.2). Der er utilstrækkelige data til at anbefale en dosis af dolutegravir til unge med resistens over for integrasehæmmere.

*Børn fra 6 år og derover, op til 12 år, som vejer mindst 14 kg*

Den anbefalede dosis af dolutegravir til patienter, der er inficeret med hiv-1 uden resistens over for integrasehæmmere, bestemmes i henhold til barnets vægt (se tabel 1 og pkt. 5.2).

**Tabel 1 Pædiatriske dosisanbefalinger for filmovetrukne tabletter**

Kropsvægt (kg)	Dosis
14 op til 20	40 mg én gang dagligt
20 og derover	50 mg én gang dagligt

Alternativt kan dosis, hvis det foretrækkes, opdeles ligeligt i 2 doser, med én dosis om morgenen og én dosis om aftenen (se tabel 2 og pkt. 5.2).

**Tabel 2 Alternative pædiatriske dosisanbefalinger for filmovetrukne tabletter**

Kropsvægt (kg)	Dosis
14 op til 20	20 mg to gange dagligt
20 og derover	25 mg to gange dagligt

Hvis der er resistens overfor integrasehæmmere, er der utilstrækkelige data til at anbefale en dosis af dolutegravir til børn.

### *Dispergible tabletter*

Tivicay fås som filmovetrukne tabletter til patienter fra 6 år og derover, som vejer mindst 14 kg. Tivicay fås også som dispergible tabletter til patienter fra 4 uger og derover, som vejer mindst 3 kg, eller til patienter, til hvem filmovetrukne tabletter ikke er egnede. Patienter kan skifte mellem filmovetrukne og dispergible tabletter. Biotilgængeligheden for filmovetrukne tabletter og dispergible tabletter er dog ikke sammenlignelig, og de kan derfor ikke ombyttes milligram for

milligram (se pkt. 5.2). For eksempel er den anbefalede voksendosis 50 mg for filmovertrukne tabletter, mens den er 30 mg for dispergible tabletter. Patienter, der skifter mellem filmovertrukne og dispergible tabletter, bør følge de dosisanbefalinger, der gælder for den specifikke formulering.

#### *Glemte doser*

Hvis patienten glemmer en dosis Tivicay, skal patienten tage Tivicay så hurtigt som muligt, forudsat at den næste dosis ikke skal tages inden for 4 timer. Hvis den næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men blot genoptage den sædvanlige doseringsplan.

#### *Ældre*

Der er begrænsede data om anvendelse af dolutegravir hos patienter på 65 år og derover. Der er ingen tegn på, at ældre patienter har behov for en anden dosis end yngre voksne patienter (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let, moderat eller svært ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ , ikke i dialysebehandling) nedsat nyrefunktion. Der er ingen tilgængelige data om personer i dialysebehandling, men der forventes ikke en anderledes farmakokinetik hos denne population (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Der er ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C); derfor skal dolutegravir anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Dolutegravir fås også som dispergible tabletter til børn fra 4 uger og derover, som vejer mindst 3 kg. Dolutegravirs sikkerhed og virkning hos børn under 4 uger, eller som vejer under 3 kg, er dog endnu ikke klarlagt. Der er ikke tilstrækkelige data til at anbefale en dosis af dolutegravir til børn og unge ved tilstedeværelse af resistens over for integrasehæmmere. De aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Oral anvendelse.

Tivicay kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Ved resistens over for integrasehæmmere, skal Tivicay helst tages sammen med mad for at øge eksponeringen (særligt hos patienter med Q148-mutationer) (se pkt. 5.2).

For at mindske risikoen for kvælning må patienterne ikke synke mere end én tablet ad gangen, og når det er muligt, skal børn, der vejer 14 op til 20 kg, fortrinsvis anvende den dispergible tabletformulering.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Lægemidler med smalle terapeutiske vinduer, der er substrater for organisk kationtransportør 2 (OCT2), herunder men ikke begrænset til fampridin (også kendt som dalfampridin; se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Integrasehæmmereresistens af særlig betydning

Beslutningen om at anvende dolutegravir ved resistens over for integrasehæmmere skal tage højde for, at aktiviteten af dolutegravir vurderes at være kompromitteret for virale stammer, der indeholder Q148+  $\geq 2$  sekundære mutationer fra G140A/C/S, E138A/K/T, L741 (se pkt. 5.1). Det vides ikke i hvilken udstrækning dolutegravir har øget effekt ved forekomst af denne integrasehæmmereresistens

(se pkt. 5.2).

### Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner over for dolutegravir, og de var karakteriseret ved udslæt, almene symptomer og nogle gange organdysfunktion, herunder alvorlige leverreaktioner. Dolutegravir og andre mistænkte lægemidler skal omgående seponeres, hvis der udvikles tegn eller symptomer på overfølsomhedsreaktioner (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af et øget niveau af leverenzymmer, feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, orale læsioner, konjunktivitis, ansigtsødem, eosinofili, angioødem). Den kliniske status, herunder niveauet af leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåges. Forsinket afbrydelse af behandlingen med dolutegravir eller andre mistænkte aktive stoffer efter indtrædelsen af overfølsomhed kan resultere i en livstruende allergisk reaktion.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt kan der på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter indledning af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii*. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling indledes efter behov. Der er også rapporteret om forekomst af autoimmune forstyrrelser (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) ved immunrekonstitution, men den rapporterede tid til indtrædelse svinger mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter indledning af behandlingen.

Der blev ved starten af behandlingen med dolutegravir observeret forhøjede biokemiske leverparametre, som var i overensstemmelse med immunrekonstitutionssyndrom, hos nogle patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus. Det anbefales at monitorere biokemiske leverparametre hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus. Der bør udvises særlig omhyggelighed ved indledning eller vedligeholdelse af effektiv behandling mod hepatitis B (under henvisning til retningslinjerne for behandling), når dolutegravir-baseret behandling påbegyndes hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B-virus (se pkt. 4.8).

### Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at dolutegravir, eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling, ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer fra hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

### Lægemiddelinteraktioner

Faktorer, der reducerer eksponering for dolutegravir skal undgås ved tilstedeværelse af resistens over for integrasehæmmere. Dette inkluderer samtidig administration med lægemidler, der reducerer dolutegravireksponering (f.eks. antacida indeholdende magnesium/aluminium, jern- og calciumtilskud, multivitaminer og inducerende stoffer, etravirin (uden boostede proteasehæmmere) tipranavir/ritonavir, rifampicin, perikon og visse antiepileptiske lægemidler) (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øgede koncentrationen af metformin. Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol (se pkt. 4.5). Metformin elimineres renalt, og det er derfor vigtigt at monitorere nyrefunktionen ved administration sammen med dolutegravir. Denne kombination kan øge risikoen for lactacidose hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (stadie 3a kreatininclearance [CrCl] 45 – 59 ml/min), og forsigtighed anbefales. Reduktion i metformindosis bør kraftigt overvejes.

## Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidforbrug, bisphosphonater, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for CART. Patienter bør rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever ømme og smertende led, stive led eller bevægelsesbesvær.

## Vægt og metaboliske parametre

Under antiretroviral behandling kan der forekomme en stigning i vægt og i blodlipider og glukoseniveau. Sådanne ændringer kan delvist være knyttet til sygdomsbekæmpelse og livsstil. For lipider og vægt, er der i nogle tilfælde evidens for en behandlingseffekt. For monitorering af blodlipider og glukose henvises der til etablerede retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal håndteres som klinisk hensigtsmæssigt.

## Lamivudin og dolutegravir

To-stof behandling med 50 mg dolutegravir én gang dagligt og 300 mg lamivudin én gang dagligt blev undersøgt i to store, randomiserede og blindede studier, GEMINI-1 og GEMINI-2 (se pkt. 5.1). Dette regime er kun egnet til behandling af hiv-1-infektion, hvor der ikke er kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmere eller over for lamivudin.

## Hjælpstoffer

Tivicay indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Effekt af andre lægemidler på farmakokinetikken af dolutegravir

Alle faktorer, der reducerer eksponering for dolutegravir skal undgås ved tilstedeværelse af resistens over for integrasehæmmere.

Dolutegravir elimineres overvejende gennem metabolisering via UGT1A1. Dolutegravir er også substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp og BCRP; derfor kan lægemidler, der inducerer disse enzymer reducere plasmakoncentrationen af dolutegravir og reducere den terapeutiske effekt af dolutegravir (se tabel 3). Samtidig administration af dolutegravir og andre lægemidler, der hæmmer disse enzymer kan øge plasmakoncentrationen af dolutegravir (se tabel 3).

Absorptionen af dolutegravir reduceres af visse syreneutraliserende lægemidler (se tabel 3).

### Dolutegravirs virkning på farmakokinetikken af andre lægemidler

*In vivo* havde dolutegravir ingen effekt på midazolam, et CYP3A4-probesubstrat. På baggrund af *in vivo* og/eller *in vitro* data forventes dolutegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for vigtige enzymer eller transportere, som f.eks. CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (se pkt. 5.2).

*In vitro* hæmmede dolutegravir den renale transporter 2 af organiske kationer (OCT2) og multidrug og toksin ekstruderingstransporter (MATE) 1. *In vivo* blev et 10-14 % fald i kreatininclearancen (sekretionsfraktion afhænger af OCT2 og MATE-1 transport) observeret hos patienterne. *In vivo* kan dolutegravir øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, for hvilke udskillelsen afhænger af OCT2 og/eller MATE-1 (f.eks. fampridin (også kendt som dalfampridin), metformin) (se tabel 3).

*In vitro* hæmmede dolutegravir de renale optagelsestransportere, organisk anion-transportere (OAT1) og OAT3. Baseret på manglende effekt på *in vivo* farmakokinetikken af OAT-substratet tenofovir, er

*in vivo* hæmning af OAT1 usandsynlig. Hæmning af OAT3 er ikke undersøgt *in vivo*. Dolutegravir kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, hvis udskillelse er afhængig af OAT3.

Påviste og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale lægemidler er anført i tabel 3.

#### Interaktionstabel

Interaktioner mellem dolutegravir og samtidigt administrerede lægemidler er anført i tabel 3 (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under koncentrations-tids-kurven som "AUC", den observerede maksimumskoncentration som " $C_{max}$ " og koncentrationen ved slutningen af doseringsintervallet som " $C_{\tau}$ ").

**Tabel 3: Lægemiddelinteraktioner**

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>Antivirale midler mod hiv-1</b>		
<i>Non-nukleosid revers transskriptase-hæmmere</i>		
Etravirin uden boostede proteasehæmmere	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % $C_{max}$ ↓ 52 % $C_{\tau}$ ↓ 88 %  Etravirin ↔ (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Etravirin uden boostede proteasehæmmere reducerer plasmakoncentrationen af dolutegravir. Den anbefalede dolutegravirdosis til voksne er 50 mg 2 gange dagligt ved administration sammen med etravirin uden boostede proteasehæmmere. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Dolutegravir anbefales ikke til integrasehæmmer (INI)-resistente patienter, som tager etravirin uden samtidig administration af atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir (se længere nede i tabellen).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % $C_{max}$ ↑ 7 % $C_{\tau}$ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % $C_{max}$ ↓ 12 % $C_{\tau}$ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % $C_{max}$ ↓ 39 % $C_{\tau}$ ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historiske kontroller) (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Den anbefalede dosis af dolutegravir til voksne er 50 mg to gange dagligt, når det administreres samtidigt med efavirenz. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Ved resistens over for integrasehæmmere bør der, hvor det er muligt, overvejes andre kombinationer uden efavirenz (se pkt. 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, et lignende fald i eksponering som set med efavirenz forventes, pga. induktion)	Den anbefalede dosis af dolutegravir til voksne er 50 mg to gange dagligt, når det administreres samtidigt med nevirapin. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
		Ved resistens over for integrasehæmmere bør der, hvor det er muligt, overvejes andre kombinationer uden nevirapin (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilvipirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Nukleosid revers transskriptase-hæmmere</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Proteasehæmmere</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historiske kontroller) (hæmning af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.  Ved kombination med atazanavir bør dosis af Tivicay ikke overstige 50 mg to gange dagligt (se pkt. 5.2) pga. manglende dokumentation.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hæmning af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.  Ved kombination med atazanavir bør dosis af Tivicay ikke overstige 50 mg to gange dagligt (se pkt. 5.2) pga. manglende dokumentation.
Tipranavir/ritonavir (TPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Den anbefalede dosis af dolutegravir til voksne er 50 mg to gange dagligt, når det administreres samtidigt med tipranavir/ritonavir. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkelt dosis administreres to gange dagligt. Ved resistens over for integrasehæmmere skal denne kombination undgås (se pkt. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved fravær af integrasehæmmerresistens. Ved resistens over for integrasehæmmere bør der overvejes andre kombinationer uden fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>24</sub> ↓ 38 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.



Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<b>Andre antivirale midler</b>		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir bevirkede ingen klinisk relevant ændring i plasmakoncentrationen af dolutegravir. Dolutegravir påvirkede ikke plasmakoncentrationen af daclatasvir. Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<b>Andre midler</b>		
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kendt som dalfampridin)	Fampridin ↑	Samtidig administration af dolutegravir har potentialet til at forårsage anfald på grund af øget plasmakoncentration af fampridin via hæmning af OCT2-transportør; samtidig administration er ikke undersøgt. Samtidig administration af fampridin og dolutegravir er kontraindiceret.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Carbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Den anbefalede dolutegravirdosis til voksne er 50 mg to gange dagligt ved administration sammen med carbamazepin. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Om muligt bør alternativer til carbamazepin anvendes til INI-resistente patienter.
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, fald er forventet pga. induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymen, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes)	Den anbefalede dolutegravirdosis til voksne er 50 mg to gange dagligt ved administration sammen med disse metaboliske inducere. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Om muligt bør alternative kombinationer, som ikke inkluderer disse metaboliske inducere, anvendes til INI-resistente patienter.
<i>Azol-antimykotika</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis. På basis af data om andre CYP3A4-hæmmere forventes ikke en markant øgning.
<i>Naturpræparater</i>		
Perikon	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, fald er forventet pga. induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymen, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes)	Den anbefalede dolutegravirdosis til voksne er 50 mg to gange dagligt ved administration sammen med perikon. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Om muligt bør alternative kombinationer, som ikke inkluderer perikon, anvendes til INI-resistente patienter.
<i>Antacida og tilskud</i>		
Antacida indeholdende magnesium/	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %	Antacida indeholdende magnesium/aluminium skal tages tidsforskudt fra administrationen af dolutegravir (minimum 2 timer efter eller 6 timer

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
aluminium	(Kompleksbinding til polyvalente ioner)	før).
Calciumtilskud	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer skal tages tidsforskudt fra administrationen af dolutegravir (minimum 2 timer efter eller 6 timer før).
Jerntilskud	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	
Multivitaminer	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin ↑ Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg én gang dagligt: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg to gange dagligt: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol. Justering af metformindosis bør overvejes ved administration sammen med dolutegravir hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion pga. øget risiko for lactacidose, som følge af den øgede metforminkoncentration (se pkt. 4.4).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Den anbefalede dosis af dolutegravir til voksne er 50 mg to gange dagligt, når det administreres samtidigt med rifampicin ved fravær af integrasehæmmerresistens. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Ved resistens over for integrasehæmmere skal denne kombination undgås (se pkt. 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	(induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	
<i>Orale kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir havde ingen farmakodynamisk virkning på luteiniseringshormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontraceptiva, når de administreres samtidigt med dolutegravir.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>τ</sub> ↓ 1 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af nogen af stofferne.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

##### Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder (WOCBP) bør rådgives om den potentielle risiko for neuralrørsdefekter med dolutegravir (se nedenfor), herunder overvejelse af sikker kontraception.

Hvis en kvinde planlægger graviditet, skal fordelene og risikoen ved fortsat behandling med dolutegravir diskuteres med patienten.

##### Graviditet

Erfaring fra et fødselsresultats-overvågningsstudie i mennesker i Botswana viser en lille stigning i neuralrørsdefekter; 7 tilfælde i 3.591 fødsler (0,19 %: 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) hos mødre, der fik dolutegravir-indeholdende regimer på undfangelsestidspunktet sammenlignet med 21 tilfælde i 19.361 fødsler (0,11 %: 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) hos kvinder, der fik ikke-dolutegravir-regimer på undfangelsestidspunktet.

Forekomsten af neuralrørsdefekter i den generelle population varierer fra 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levende fødsler (0,05-0,1 %). De fleste neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger efter embryonal udvikling efter befrugtning (ca. 6 uger efter den sidste menstruationsperiode). Hvis en graviditet bekræftes i første trimester, mens kvinden får dolutegravir, skal fordelene og risiciene ved fortsat brug af dolutegravir versus skifte til en anden antiretroviral behandling diskuteres med patienten under hensyntagen til graviditetsalderen og den kritiske tidsperiode for udvikling af neuralrørsdefekt.

Data analyseret fra "Antiretroviral Graviditetsregistret" indikerer ikke en øget risiko for større fødselsdefekter hos over 600 kvinder, der udsættes for dolutegravir under graviditet, men er i øjeblikket utilstrækkelige til at vurdere risikoen for neuralrørsdefekter.

I et reproduktionstoksisk dyreforsøg, blev der ikke identificeret nogen negative udviklingsresultater,

inklusive neuralrørsdefekter (se pkt. 5.3).

Mere end 1000 resultater fra eksponering i anden og tredje trimester af graviditeten tyder ikke på en øget risiko for føtal/neonatal toksicitet. Dolutegravir kan anvendes i anden og tredje trimester af graviditeten, når den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Dolutegravir krydser placenta hos mennesker. Hos gravide kvinder med hiv, var den mediane føtale navlestrengskoncentration af dolutegravir omtrent 1,3 gange større sammenlignet med den maternelle perifere plasmakoncentration.

Der er utilstrækkelig information om virkningen af dolutegravir på nyfødte.

### Amning

Dolutegravir udskilles i human mælk i små mængder (en dolutegravir koncentration: brystmælk til maternel plasma ratio på 0,033 (median) er blevet påvist). Der er ikke tilstrækkelig data om virkningen af dolutegravir hos nyfødte/spædbørn. Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om dolutegravirs virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. I dyreforsøg er der ikke set nogen virkning af dolutegravir på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Patienten bør informeres om, at der er rapporteret svimmelhed under behandling med dolutegravir. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og dolutegravirs bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den alvorligste bivirkning, der blev set hos en enkelt patient, var en overfølsomhedsreaktion, som omfattede udslæt og svære leverpåvirkninger (se pkt. 4.4). De bivirkninger, der hyppigst opstod under behandlingen, var kvalme (13 %), diarré (18 %) og hovedpine (13 %).

### Oversigt over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der som minimum anses for muligvis at være relateret til dolutegravir, er anført efter kropssystem, organklasse og absolut hyppighed. Bivirkningernes hyppighed er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 4 Bivirkninger**

<b>Immunsystemet</b>	Ikke almindelig	Overfølsomhed (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Immunrekonstitutionssyndrom (se pkt. 4.4)**
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	Almindelig	Insomni
	Almindelig	Unormale drømme
	Almindelig	Depression

	Almindelig	Angst
	Ikke almindelig	Panikanfald
	Ikke almindelig	Selv mordstanker*, selvmordsforsøg* *særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen
	Sjælden	Fuldført selvmord* *særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen
<b>Nervesystemet</b>	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Meget almindelig	Kvalme
	Meget almindelig	Diarré
	Almindelig	Opkastning
	Almindelig	Flatulens
	Almindelig	Smerter i den øvre del af abdomen
	Almindelig	Abdominalsmerter
	Almindelig	Abdominalt ubehag
<b>Lever og galdeveje</b>	Almindelig	Forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT)
	Ikke almindelig	Hepatitis
	Sjælden	Akut leversvigt, forhøjet bilirubin***
<b>Hud og subkutane væv</b>	Almindelig	Udslæt
	Almindelig	Pruritus
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Ikke almindelig	Artralgi
	Ikke almindelig	Myalgi
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Almindelig	Træthed
<b>Undersøgelser</b>	Almindelig	Forhøjet niveau af kreatinfosfokinase (CPK), vægtøgning

\*\*se nedenfor under 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger'.

\*\*\* i kombination med forhøjede transaminaser.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Ændringer i biokemiske laboratorieparametre*

Niveauet af serumkreatinin steg i løbet af den første uge af behandlingen med dolutegravir, og det forblev stabilt igennem 48 uger. Der blev observeret en gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 9,96 µmol/l efter 48 ugers behandling. Stigningerne i kreatininniveau var sammenlignelige med adskillige baggrundsregimer. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante, da de ikke afspejler en ændring i den glomerulære filtreringshastighed.

#### *Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus*

Patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, fik mulighed for at blive inkluderet i fase III-studier, forudsat at resultaterne af deres leverkemianalyser ved *baseline* ikke oversteg 5 gange den øvre normalgrænse (ULN). Samlet set svarede sikkerhedsprofilen hos patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter uden co-infektion med hepatitis B- eller C-virus, selvom raterne af ASAT- og ALAT-abnormiteter var

højere i undergruppen med co-infektion med hepatitis B- og/eller C-virus for alle behandlingsgrupper. Hos nogle personer, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, blev der i starten af behandlingen med dolutegravir observeret forhøjede leverkemiparametre, som stemte overens med immunrekonstitutionssyndrom, særligt hos de personer, hvis behandling mod hepatitis B var blevet seponeret (se pkt. 4.4).

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immundefekt kan der på tidspunktet for indledning af kombinations-antiretroviral-behandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske infektioner. Autoimmune forstyrrelser (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret, men den rapporterede tid til indtrædelse svinger mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Metaboliske parametre*

Vægt og blodlipider og glukoseniveau kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Baseret på data fra de igangværende studier P1093 (ING112578) og ODYSSEY (201296) hos 172 spædbørn, børn og unge (i alderen 4 uger og derover, op til 18 år og med en vægt på mindst 3 kg), som fik de anbefalede doser filmovertrukne tabletter eller dispergible tabletter én gang dagligt, er der ingen yderligere bivirkninger ud over dem, der blev set hos den voksne population.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V**.

### **4.9 Overdosering**

Der er på nuværende tidspunkt begrænset erfaring med overdosering af dolutegravir.

Begrænsede data med højere enkelt doser (op til 250 mg hos raske personer) medførte ingen specifikke symptomer eller tegn ud over de tegn og symptomer, der er anført som bivirkninger.

Yderligere behandling skal ske i henhold til, hvad der er klinisk indikation for, eller hvad de nationale giftlinjer/-centraler anbefaler, hvis tilgængelige. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med dolutegravir. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering. Da dolutegravir i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det kan elimineres væsentligt ved dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AJ03.

#### Virkningsmekanisme

Dolutegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde til det aktive sted på integrase og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

#### Farmakodynamisk virkning

### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Dolutegravirs IC<sub>50</sub> i forskellige laboratoriestammer var ved brug af PBMC 0,5 nM og lå ved brug af MT-4-celler i intervallet 0,7-2 nM. Der blev set tilsvarende IC<sub>50</sub>-værdier for kliniske isolater uden nogen større forskel mellem undertyperne; i et panel på 24 hiv-1-isolater af clade A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var den gennemsnitlige IC<sub>50</sub>-værdi 0,2 nM (interval 0,02-2,14). Den gennemsnitlige IC<sub>50</sub>-værdi for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (interval 0,09-0,61).

### *Antiviral aktivitet i kombination med andre antivirale midler*

Der blev ikke set nogen antagonistisk virkning *in vitro* med dolutegravir og andre afprøvede antiretrovirale midler: stavudin, abacavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc og raltegravir. Derudover blev der ikke set nogen antagonistisk virkning for dolutegravir og adefovir og ribavirin havde ingen åbenlys virkning på aktiviteten af dolutegravir.

### *Virkning af humant serum*

I 100 % humant serum var den gennemsnitlige ændring i proteinfoldning en faktor 75, hvilket resulterede i en proteinjusteret IC<sub>90</sub>-værdi på 0,064 mikrog/ml.

## Resistens

### *Resistens in vitro*

Udvikling af resistens *in vitro* undersøges ved hjælp af seriepassage. Når laboratoriestammen hiv-1-IIIB blev brugt, viste de selekterede mutationer sig langsomt under passage over 112 dage, med substitutioner på position S153Y og F, resulterende i en maksimal foldændring i følsomhed på 4 (interval 2-4). Disse mutationer blev ikke selekteret hos patienter, der blev behandlet med dolutegravir i de kliniske studier. Ved brug af stamme NL432, blev mutationerne E92Q (FC 3) og G193E (også FC 3) selekteret. E92Q-mutationen er blevet selekteret hos patienter med præeksisterende raltegravir-resistens, som så blev behandlet med dolutegravir (anført som en sekundær mutation for dolutegravir).

I yderligere selektionseksperimenter, hvor der blev brugt kliniske isolater af undertype B, blev mutation R263K set i alle fem isolater (efter 20 uger og fremefter). I isolater af undertype C (n = 2) og A/G (n = 2) blev integrasesubstitutionen R263K selekteret i ét isolat og G118R i to isolater. R263K blev rapporteret fra to ART erfarne, INI naive individuelle patienter med undertyper B og C i det kliniske program, men uden effekt på følsomheden over for dolutegravir *in vitro*. G118R nedsætter følsomheden over for dolutegravir i stedspecifikke mutanter (FC 10), men blev ikke påvist hos patienter, der fik dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutationer for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke følsomheden over for dolutegravir *in vitro* som enkeltvise mutationer. Når mutationer anført som sekundære integrasehæmmer-relaterede mutationer (for raltegravir/elvitegravir) lægges til disse primære mutationer i eksperimenter med stedspecifikke mutanter, er følsomheden over for dolutegravir stadig uændret (FC < 2 vs. vildtypevirus), bortset fra i tilfældet med Q148-mutationer, hvor der blev set en FC på 5-10 eller højere med kombinationer af visse sekundære mutationer. Effekten af Q148-mutationerne (H/R/K) blev også verificeret i passage-eksperimenter med stedspecifikke mutanter. I seriepassage med stamme NL432, som startede med de stedspecifikke mutanter, der husede N155H eller E92Q, blev der ikke set nogen yderligere selektion af resistens (FC uændret omkring 1). Blev der derimod startet med mutanter, som husede mutation Q148H (FC 1), blev der set en række sekundære mutationer med en resulterende øgning af FC til værdier > 10.

En klinisk relevant fænotypisk skæringsværdi (FC vs. vildtypevirus) er ikke blevet fastlagt; genotypisk resistens var en bedre indikator for udfaldet.

705 raltegravirresistente isolater fra raltegravirerfarne patienter blev analyseret for følsomhed over for dolutegravir. Dolutegravir har en FC, der er mindre eller lig med 10 mod 94 % af de 705 kliniske isolater.

### *Resistens in vivo*

Hos tidligere ubehandlede patienter, som fik dolutegravir + 2 NRTI'er i fase IIb og fase III, blev der ikke set udvikling af resistens over for integrasehæmmere eller over for NRTI-klassen (n = 1118 opfølgning på 48-96 uger). Hos tidligere ubehandlede patienter, som fik dolutegravir + lamivudin i GEMINI-studierne gennem uge 144 (n = 716), blev der ikke set udvikling af resistens over for integrasehæmmere eller over for NRTI-klassen.

Hos patienter med tidligere behandlingssvigt, men som var naive over for integrasehæmmere (studie SAILING), blev der observeret integrasehæmmer-substitutioner hos 4 ud af 354 patienter (opfølgning på 48 uger), som blev behandlet med dolutegravir kombineret med et af investigator udvalgt baggrundsregime (BR). Af disse fire havde 2 personer en unik R263K-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 1,93, en person havde en polymorf V151V/I-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 0,92, og 1 person havde eksisterende integrasemutationer og anses for at have været integraseerfaren eller inficeret med integraseresistent virus ved overførsel. R263K-mutationen blev også selekteret *in vitro* (se ovenfor).

Ved tilstedeværelse af resistens over for integrasehæmmere (studie VIKING-3) blev følgende mutationer selekteret hos 32 patienter med protokoldefineret virologisk svigt (PDVS) i uge 24 og med parrede genotyper (alle blev behandlet med 50 mg dolutegravir to gange dagligt + optimerede baggrundsmidler): 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) samt N155H (n = 1) og E157E/Q (n = 1). Under behandlingen opstod der typisk integraseresistens hos patienter med Q148-mutationen i anamnesen (ved *baseline* eller historisk). Yderligere fem patienter oplevede PDVS mellem uge 24 og 48 og hos to af disse fem opstod der mutationer under behandlingen. Mutationer eller blandinger af mutationer, der opstod under behandlingen var L74I (n = 1), N155H (n = 2).

VIKING 4-studiet undersøgte dolutegravir (plus optimeret baggrundsbehandling) hos 30 patienter med primær genotypisk INI-resistens ved screening. De mutationer, som opstod under behandlingen, var konsistente med mutationer observeret i VIKING 3-studiet.

Hos pædiatriske patienter med tidligere behandlingssvigt, men som var naive over for integrasehæmmere, blev integrasehæmmer-substitutionen G118R observeret hos 5 ud af 159 patienter, som blev behandlet med dolutegravir kombineret med et af investigator udvalgt baggrundsregime. Af disse fem havde 4 deltagere yderligere integraserelaterede substitutioner som følger: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. Der fandtes fænotypiske data for fire ud af 5 patienter, der havde udviklet G118R. Dolutegravir FC (foldændring sammenlignet med vildtype virus) for disse fire patienter lå mellem 6-25 gange).

### Effekt på elektrokardiogram

Der blev ikke set nogen relevante effekter på QTc-intervallet med doser, som var ca. 3 gange den kliniske dosis.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### Tidligere ubehandlede patienter

Dolutegravirs virkning hos hiv-inficerede, behandlingsnaive personer er baseret på analyserne af 96-ugers data fra to randomiserede, internationale, dobbeltblindede, aktivt-kontrollerede studier, SPRING-2 (ING113086) og SINGLE (ING114467). Dette understøttes af 96-ugers data fra et åbent, randomiseret og aktivt kontrolleret studie, FLAMINGO (ING114915), samt yderligere data fra den åbne fase af SINGLE-studiet til 144 uger. Virkningen af dolutegravir i kombination med lamivudin hos voksne er understøttet af 144-ugers data fra to identiske 148-ugers, randomiserede, multicenter, dobbeltblindede, non-inferioritetsstudier, GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543).

I SPRING-2 blev 822 voksne randomiseret og fik mindst én dosis af enten 50 mg dolutegravir én gang dagligt eller 400 mg raltegravir (RAL) to gange dagligt, hvor begge blev administreret sammen med enten ABC/3TC eller TDF/FTC. Ved *baseline* var patienternes medianalder 36 år, 14 % var kvinder, 15 % var ikke-hvide, 11 % var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, og 2 % var CDC-klasse



C. Disse karakteristika var de samme mellem behandlingsgrupperne.

I SINGLE blev 833 personer randomiseret og fik mindst én dosis af enten 50 mg dolutegravir én gang dagligt med abacavir-lamivudin (dolutegravir + ABC/3TC) i faste doser eller efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC) i faste doser. Ved *baseline* var patienternes medianalder 35 år, 16 % var kvinder, 32 % var ikke-hvide, 7 % var co-inficeret med hepatitis C-virus, og 4 % var CDC-klasse C. Disse karakteristika var omtrent de samme mellem behandlingsgrupperne.

Det primære endepunkt og andre resultater fra uge 48 (herunder resultater fra nøgle-*baseline*-kovariater) i SPRING-2 og SINGLE er vist i tabel 5.

**Tabel 5 Respons i SPRING-2 og SINGLE efter 48 uger (Snapshot-algoritme, < 50 kopier/ml)**

	SPRING-2		SINGLE	
	50 mg dolutegravir én gang dagligt + 2 NRTI N = 411	400 mg RAL to gange dagligt + 2 NRTI N = 411	50 mg dolutegravir + ABC/3TC én gang dagligt N = 414	EFV/TDF/FTC én gang dagligt N = 419
<b>hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	88 %	85 %	88 %	81 %
<b>Behandlingsforskel*</b>	2,5 % (95 % CI: -2,2 %; 7,1 %)		7,4 % (95 % CI: 2,5 %; 12,3 %)	
<b>Virologisk non-respons†</b>	5 %	8 %	5 %	6 %
<b>hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml ved <i>baseline</i> kovariater</b>				
<b>Viral belastning ved <i>baseline</i> (kopier/ml)</b>				
≤ 100.000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100.000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>Baseline-CD4+ (celler/ mm<sup>3</sup>)</b>				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 til < 350	128/144 (89 %)	118/139 (85 %)	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	190/212 (90 %)	199/222 (90 %)	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>NRTI-backbone</b>				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	N/A	N/A
<b>Køn</b>				
Mand	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Kvinde	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Race</b>				
Hvid	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andre	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Alder (år)</b>				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
Medianændring i CD4 i forhold til <i>baseline</i>	230	230	246‡	187‡
*Justeret for stratificeringsfaktorer ved <i>baseline</i> .				
†Omfatter personer, der ændrede BR til en ny klasse, eller som ændrede BR på en måde, der ikke var tilladt i henhold til protokollen, eller som ændrede BR på grund af manglende effekt, før uge 48 (kun for SPRING-2), personer, der fik seponeret behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tab af effekt, og personer med ≥ 50 kopier inden for tidsrammen på de 48 uger.				
‡Justeret gennemsnitlig behandlingsforskel var statistisk signifikant (p < 0,001).				

Ved uge 48 var dolutegravir non-inferior til raltegravir i SPRING-2-studiet og i SINGLE-studiet var dolutegravir + ABC/3TC superior til efavirenz/TDF/FTC (p = 0,003), se tabel 5 ovenfor. I SINGLE var den gennemsnitlige tid til viral hæmning kortere hos patienter behandlet med dolutegravir (28 vs. 84 dage, p < 0,0001, analysen var forudspecificeret og justeret for multiplicitet).

Resultaterne ved uge 96 var konsistente med resultaterne ved uge 48. I SPRING-2 var dolutegravir stadig non-inferior til relategravir (viral hæmning hos 81 % vs. 76 % af patienterne) og med en median ændring i CD4-celletallet på henholdsvis 276 vs. 264 celler/mm<sup>3</sup>. I SINGLE var dolutegravir + ABC/3TC stadig superior til EFV/TDF/FTC (viral hæmning hos 80 % vs. 72 %, behandlingsforskel 8,0 % (2,3, 13,8), p = 0,006) og med en justeret gennemsnitlig ændring i CD4-celletallet på henholdsvis 325 vs. 281 celler/mm<sup>3</sup>. I den åbne fase af SINGLE-studiet var virologisk suppression opretholdt ved uge 144; dolutegravir +ABC/3 TC-armen (71 %) var superior i forhold til EFV/TDF/FTC-armen (63 %); behandlingsforskellen var 8,3 % (2,0, 14,6).

I FLAMINGO (ING114915), et åbent, randomiseret og aktivt kontrolleret studie, fik 484 hiv-1-inficerede antiretroviralt naive voksne en dosis på enten 50 mg dolutegravir én gang dagligt (n = 242) eller 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir (DRV/r) én gang dagligt (n = 242), begge administreret med enten ABC/3TC eller TDF/FTC. Ved *baseline* var den mediane patientalder 34 år, 15 % var kvinder, 28 % var ikke-hvide, 10 % havde samtidig infektion med hepatitis B og/eller C og 3 % var CDC klasse C. Disse karakteristika var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Virologisk hæmning (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) i dolutegravir-gruppen (90 %) var superior til virologisk hæmning i DRV/r-gruppen (83 %) ved 48 uger. Den justerede forskel og 95 % konfidensinterval var 7,1 % (0,9-13,2), p = 0,025. Virologisk suppression i dolutegravir-gruppen (80 %) var superior i forhold til DRV/r-gruppen (68 %) efter 96 uger (justeret behandlingsforskel [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4 ; 95 % CI: [4,7, 20,2]).

I GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543), to identiske 148-ugers, randomiserede, dobbeltblindede studier, blev 1433 hiv-1-inficerede antiretroviralt naive forsøgspersoner randomiseret til enten en to-stof behandling med 50 mg dolutegravir plus 300 mg lamivudin én gang dagligt eller til en tre-stof behandling med 50 mg dolutegravir én gang dagligt med TDF/FTC i faste doser. Forsøgspersoner blev indskrevet med et screeningsplasma hiv-1 RNA på 1000 kopier/ml til ≤ 50.000 kopier/ml. Ved *baseline*, i den samlede analyse, var den mediane patientalder 33 år, 15 % var kvinder, 31 % var ikke-hvide, 6 % havde infektion med hepatitis C og 9 % var CDC fase 3. Omtrent en tredjedel af patienterne var smittet med en hiv non-B-subtype; disse karakteristika var ens mellem behandlingsgrupper. Virologisk suppression (hiv-1 RNA < 50 kopier/ml) i dolutegravir plus lamivudin-gruppen var non-inferior til dolutegravir plus TDF/FTC-gruppen efter 48 uger, som vist i tabel 6. Resultaterne af den samlede analyse var i overensstemmelse med de enkelte studier, hvor det primære endepunkt (proportionsforskel < 50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA i uge 48 baseret på Snapshot-algoritmen) blev opfyldt. Den justerede forskel var -2,6 % (95 % CI: -6,7; 1,5) for GEMINI-1 og -0,7 % (95 % CI: -4,3; 2,9) for GEMINI-2 med en forudbestemt non-inferioritetsmargin på 10 %.

**Tabel 6 Respons (< 50 kopier/ml, Snapshot) i GEMINI 1 + 2, samlede data i uge 48.**

	<b>Dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)</b>
Alle patienter	655/716 (91)	669/717 (93)
	justeret forskel -1.7 % (CI95 -4,4; 1,1) <sup>a</sup>	
Som BL hiv-1 RNA		
≤ 100.000 kopier/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100.000 kopier/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Som CD4+		
≤ 200 kopier/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 kopier/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
Som hiv-1 subtype		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound op til uge 48 <sup>b</sup>	6 (< 1)	4 (< 1)

Median ændring i CD4-tal fra <i>baseline</i> i uge 48, celler/mm <sup>3</sup>	224	217
<sup>a</sup> justeret for BL stratificeringsfaktorer: Plasma hiv-1 RNA ( $\leq 100.000$ celler/ml vs. $> 100.000$ celler/ml) og CD4+ celledetal ( $\leq 200$ celler/mm <sup>3</sup> vs. $> 200$ celler/mm <sup>3</sup> ). <sup>b</sup> bekræftede plasma hiv-1 RNA-niveauer til $\geq 200$ kopier/ml efter tidligere bekræftet suppression til $< 200$ kopier/ml.		

Efter 96 uger og 144 uger i GEMINI-studierne var den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet for den justerede behandlingsforskel for andelen af personer med hiv-1 RNA  $< 50$  kopier/ml (Snapshot) større end non-inferioritetsmargin på -10 %, for de enkelte studier samt den samlede analyse, se tabel 7.

**Tabel 7 Virologiske resultater (Snapshot -algoritme) i GEMINI 1 + 2, samlede data i uge 96 og 144**

	GEMINI-1 og GEMINI-2 samlede data*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Uge 96		Uge 144	
<b>hiv-1 RNA <math>&lt; 50</math> kopier/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Behandlingsforskel<sup>†</sup></b> (95 % konfidensintervaller)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Virologisk non-respons</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Årsager</u>				
Data i vinduet, $\geq 50$ cps/ml	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %
Afbrudt, mangel på effekt	1 %	$< 1$ %	1 %	$< 1$ %
Afbrudt, andre årsager, $\geq 50$ cps/ml	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %	2 %
Ændring i ART	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %
<b>Ingen virologiske data i uge 96/uge 144-vinduet</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Årsager</u>				
Afbrudt studie pga. bivirkninger eller død	3 %	3 %	4 %	4 %
Afbrudt studie af andre årsager	8 %	5 %	11 %	9 %
Tab ifm opfølgning	3 %	1 %	3 %	3 %
Trak samtykke tilbage	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokolafvigelse	1 %	1 %	2 %	1 %
Lægens beslutning	1 %	$< 1$ %	2 %	1 %
Manglende data i vinduet, i studiet	0 %	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %
DTG=Dolutegravir				
* Resultaterne af den samlede analyse er i overensstemmelse med resultaterne fra de enkelte studier.				
† Baseret på CMH-stratificeret analyse, der justerer for følgende baseline-stratificeringsfaktorer: Plasma hiv-1 RNA ( $\leq 100.000$ c/ml vs. $> 100.000$ c/ml) og CD4+ celledetal ( $\leq 200$ celler/mm <sup>3</sup> vs. $> 200$ celler/mm <sup>3</sup> ). Samlede analyse var også stratificeret efter studiet. Vurderet vha en non-inferioritetsmargin på 10 %.				
N = Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe.				

Den gennemsnitlige stigning i antallet af CD4+ T-celler gennem uge 144 var 302 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus lamivudin-armen og 300 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin-armen.

#### *Behandlingsrelateret resistens hos tidligere ubehandlede patienter, svigtende behandling*

Gennem 96 uger i SPRING-2 og FLAMINGO-studiet og gennem 144 uger i SINGLE-studiet blev der ikke set tilfælde af behandlingsrelateret primær resistens over for integrase- eller NRTI-klassen i dolutegravir-armene. I sammenligningsgrupperne var den samme mangel på behandlingsrelateret resistens også tilfældet for patienter behandlet med darunavir/r i FLAMINGO. I SPRING-2, udviklede fire patienter i RAL-gruppen alvorlige NRTI-mutationer og en resistens over for raltegravir. I SINGLE

udviklede seks patienter i EFV/TDF/FTC-gruppen mutationer forbundet med NNRTI-resistens og en udviklede en alvorlig NRTI-mutation. Der blev gennem 144 uger i GEMINI-1 og GEMINI-2-studierne ikke set nogen tilfælde af fremskreden resistens over for integrase- eller NRTI-klassen i hverken dolutegravir + 3TC eller komparator dolutegravir + TDF/FTC-armene.

*Patienter med tidligere behandlingssvigt, som ikke var blevet eksponeret for integrasehæmmere*

I det internationale, dobbeltblindede multicenterstudie SAILING (ING111762) blev 719 hiv-1-inficerede voksne, der tidligere havde fået antiretroviral behandling (ART), randomiseret og fik enten 50 mg dolutegravir én gang dagligt eller 400 mg raltegravir 2 gange dagligt med et af investigator udvalgt baggrundsregime, som bestod af op til 2 stoffer (med mindst ét fuldt aktivt stof). Ved *baseline* var patienternes medianalder 43 år, 32 % var kvinder, 50 % var ikke-hvide, 16 % var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, og 46 % var CDC-klasse C. Alle patienter var resistente over for mindst to klasser af ART, og 49 % af personerne var resistente over for mindst tre klasser af ART ved *baseline*.

Udfaldene i uge 48 (herunder udfald efter nøgle-*baseline*-kovariater) i SAILING er vist i tabel 8.

**Tabel 8 Respons i SAILING efter 48 uger (Snapshot-algoritme, < 50 kopier/ml)**

	<b>50 mg dolutegravir én gang dagligt + BR N = 354 §</b>	<b>400 mg RAL to gange dagligt + BR N = 361 §</b>
<b>hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	71 %	64 %
Justeret behandlingsforskel‡	7,4 % (95 % CI: 0,7 %; 14,2 %)	
<b>Virologisk non-respons</b>	20 %	28 %
<b>hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml ved <i>baseline</i> kovariater</b>		
<b>Viral belastning ved <i>baseline</i> (kopier/ml)</b>		
≤ 50.000 kopier/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50.000 kopier/ml	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
<b>Baseline-CD4+ (celler/ mm<sup>3</sup>)</b>		
< 50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 til < 200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 til < 350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥ 350	77/99 (78 %)	71/98 (73 %)
<b>Baggrundsregime</b>		
Score ifm. genotypisk følsomhed* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Score ifm. genotypisk følsomhed* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
<b>Brug af DRV i baggrundsregime</b>		
Ingen brug af DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
Brug af DRV med primære PI-mutationer	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
Brug af DRV uden primære PI-mutationer	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
<b>Køn</b>		
Mand	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Kvinde	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
<b>Race</b>		
Hvid	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andet	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
<b>Alder (år)</b>		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
<b>hiv-undertype</b>		
Clade B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Clade C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Andre†	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Middelstigning i CD4+ T-celletallet (celler/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡Justeret for stratificeringsfaktorer ved <i>baseline</i> .		
§ 4 personer blev ikke medtaget i effektanalysen på grund af dataintegritet på ét forsøgssted.		

\*Scoren i forbindelse med genotypisk følsomhed (GSS) var defineret som det samlede antal ART'er i BR, over for hvilke en persons virale isolat viste følsomhed ved *baseline* baseret på tests for genotypisk resistens.

†Andre clader omfattede: kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), alle andre < 10.

I SAILING-studiet var den virologiske suppression (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) i Tivicay-armen (71 %) statistisk bedre end i raltegravir-armen (64 %) i uge 48 (p = 0,03).

Statistisk færre personer oplevede behandlingssvigt med integraseresistens, som opstod under behandlingen, på Tivicay (4/354, 1 %) end på raltegravir (17/361, 5 %) (p = 0,003) (se afsnittet 'Resistens *in vivo*' ovenfor for detaljer).

Patienter med tidligere behandlingssvigt, der inkluderede en integrasehæmmer (og integrasehæmmereresistens)

I det ublindede multicenterstudie VIKING-3 (ING112574) med en enkelt arm fik hiv-1-inficerede, ART-erfarne voksne med virologisk svigt og påvist nuværende eller historisk resistens over for raltegravir og/eller elvitegravir 50 mg Tivicay to gange dagligt med det aktuelt svigtende baggrundsregime i 7 dage, men med optimeret baggrunds-ART fra dag 8. I studiet blev der inkluderet 183 patienter, hvor 133 havde INI-resistens ved screeningen, og 50 kun havde påvist historisk resistens (ikke ved screeningen). Raltegravir/elvitegravir var en del af det aktuelt svigtende regime hos 98 ud af de 183 patienter (en del af de tidligere svigtende behandlinger hos de øvrige). Ved *baseline* var patienternes medianalder 48 år, 23 % var kvinder, 29 % var ikke-hvide, og 20 % var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus. Median-*baseline*-CD4+ var 140 celler/mm<sup>3</sup>, medianvarigheden af tidligere ART var 14 år, og 56 % var CDC-klasse C. Personerne var resistente over for flere klasser af ART ved *baseline*: 79 % havde ≥ 2 større NRTI-mutationer, 75 % ≥ 1 større NNRTI-mutationer og 71 % ≥ 2 større PI-mutationer; 62 % havde non-R5-virus.

Middelhændringen i forhold til *baseline* i hiv-RNA på dag 8 (primært endepunkt) var -1,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (95 % CI -1,3 – -1,5 log<sub>10</sub>, p < 0,001). Respons var forbundet med INI-mutationsforløbet som vist i tabel 9.

**Tabel 9 Virologisk respons (dag 8) efter 7 dages funktionel monoterapi, hos patienter med RAL/EVG som del af nuværende svigtende regime, VIKING-3**

<i>Baseline</i> parametre	Dolutegravir 50 mg BID N = 88*		
	n	Gennemsnitlig (SD) plasma hiv-1 RNA log <sub>10</sub> c/ml	Median
Afledt IN mutationsgruppe ved <i>baseline</i> med igangværende RAL/EVG			
Primær mutation forskellig fra Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	- 1,59 (0,47)	- 1,64
Q148+1 sekundær mutation <sup>b</sup>	26	- 1,14 (0,61)	- 1,08
Q148+>2 sekundære mutationer <sup>b</sup>	14	- 0,75 (0,84)	- 0,45
* Ud af 98 på RAL/EVG som en del af nuværende svigtende behandling havde 88 målbare primære INI-mutationer ved <i>baseline</i> og et dag 8 plasma hiv-1 RNA-resultat til evaluering			
<sup>a</sup> Omfatter primær IN-resistens-mutationer N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.			
<sup>b</sup> Sekundære mutationer fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Hos patienter, der ikke havde en opdaget primær mutation ved *baseline* (N = 60) (f.eks. RAL/EVG ikke en del af nuværende svigtende behandling) var der en 1,63 log<sub>10</sub> reduktion i viralt load på dag 8.

Efter fasen med funktionel monoterapi havde personerne lejlighed til på ny at få optimeret deres baggrundsregime, når det var muligt. Den overordnede responsrate gennem 24 ugers behandling på 69 % (126/183) blev generelt opretholdt gennem 48 uger med 116/183 (63 %) af patienterne med hiv-1 RNA < 50 c/ml (ITT-E, Snapshot-algoritme). Ved eksklusion af patienter, der stoppede behandling

pga. manglende effekt og dem med store afvigelser fra protokollen (ukorrekt dosering af dolutegravir, brug af forbudt anden medicin samtidig), dvs. ”Virologisk Resultat (VR)-populationen”, var den tilsvarende responsrate 75 % (120/161, uge 24) og 69 % (111/160, uge 48).

Responset var lavere, når Q148-mutationen var til stede ved *baseline*, og særligt ved tilstedeværelsen af  $\geq 2$  sekundære mutationer, tabel 10. Den samlede følsomhedsscore (OSS) i forbindelse med det optimerede baggrundsregime (OBR) havde ingen sammenhæng med uge 24-responset eller uge 48-responset.

**Tabel 10 Respons efter *baseline*-resistens, VIKING-3, VO-population (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, Snapshot-algoritme)**

Udledt IN-mutationsgruppe	Uge 24 (N = 161)					Uge 48 (N = 160)
	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Samlet	Samlet
Ingen primær IN-mutation <sup>1</sup>	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primær mutation forskellig fra Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundær mutation <sup>3</sup>	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + $\geq 2$ sekundære mutationer <sup>3</sup>	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

<sup>1</sup> Historisk eller fænotypisk påvisning af kun IN-resistens.  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.  
 OSS: kombineret genotypisk og fænotypisk resistens (Monogram Biosciences Net Assessment).

Medianændringen i CD4+ T-celletallet i forhold til *baseline* for VIKING-3, baseret på observerede data, var 61 celler/mm<sup>3</sup> ved uge 24 og 110 celler/mm<sup>3</sup> ved uge 48.

I det dobbeltblindede, placebokontrollerede studie VIKING-4 (ING116529) blev 30 hiv-1-inficerede, ART-erfarne voksne med primær genotypisk resistens over for INI'er ved screeningen randomiseret til at få enten 50 mg dolutegravir to gange dagligt eller placebo med det aktuelt svigtende regimen i 7 dage, og dette blev efterfulgt af en ublindt fase, hvor alle forsøgspersoner fik dolutegravir. Ved *baseline* var den mediane patientalder 49 år, 20 % var kvinder, 58 % ikke-hvide, og 23 % havde samtidig infektion med hepatitis B og/eller hepatitis C. Median CD4+-celletal ved *baseline* var 160 celler/mm<sup>3</sup>, medianvarighed af tidligere ART var 13 år, og 63 % var CDC-klasse C. Patienterne udviste resistens over for flere ART-klasser ved *baseline*: 80 % havde  $\geq 2$  større NRTI-mutationer, 73 %  $\geq 1$  større NNRTI-mutationer og 67 %  $\geq 2$  større PI mutationer; 83 % havde non-R5 virus. 16 ud af 30 patienter (53 %) havde virus med Q148-mutationen ved *baseline*. Det primære endepunkt på dag 8 viste, at 50 mg dolutegravir to gange dagligt var bedre end placebo, med en justeret gennemsnitlig behandlingsforskel for ændringen i forhold til *baseline* i plasma-hiv-1-RNA på -1,2 log<sub>10</sub> kopier/ml (95 % CI -1,5 – -0,8 log<sub>10</sub> kopier/ml, p < 0,001). De reaktioner, der blev set dag 8 i dette placebokontrollerede studie var fuldt i overensstemmelse med dem set i VIKING-3 (ikke placebokontrolleret), inkluderet pr. *baseline* integraseresistens-kategorier. Ved uge 48 havde 12 ud af 30 (40 %) patienter hiv-1-RNA < 50 kopier/ml (ITT-E, Snapshot-algoritme).

I en kombineret analyse af VIKING 3 og VIKING 4 (n=186, VO-population) var andelen af patienter med hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 123 ud af 186 (66 %). Andelen af patienter med hiv-RNA < 50 kopier/ml var 96 ud af 126 (76 %) for patienter uden Q148-mutationen ved *baseline*, 22 ud af 41 (54 %) for patienter med Q148+1 mutation ved *baseline* og 5 ud af 19 (26 %) for patienter med Q148 +  $\geq 2$  sekundære mutationer.

## Pædiatrisk population

I et igangværende ublindet fase I/II-multicenterstudie af 48 ugers varighed (P1093/ING112578) blev de farmakokinetiske parametre, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af dolutegravir filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter efter dosering én gang dagligt, vurderet i kombinationsregimer hos hiv-1-inficerede spædbørn, børn og unge i alderen  $\geq 4$  uger til  $< 18$  år, hvoraf størstedelen var behandlingserfarne.

Virkningsresultaterne (tabel 11) omfatter personer, der fik de anbefalede doser én gang dagligt af enten filmovertrukne tabletter eller dispergible tabletter.

**Tabel 11 Antiviral og immunologisk aktivitet til og med uge 24 og uge 48 hos pædiatriske patienter**

	Uge 24 N=75		Uge 48 N=66	
	n/N	% (95 % CI)	n/N	% (95 % CI)
Andel af deltagere med hiv RNA $< 50$ c/ml <sup>a, b</sup>	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Andel af deltagere med hiv RNA $< 400$ c/ml <sup>b</sup>	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	<b>Median (n)</b>	<b>(K1, K3)</b>	<b>Median (n)</b>	<b>(K1, K3)</b>
Ændring fra baseline i CD4+ cellletal (celler/mm <sup>3</sup> )	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Ændring fra baseline i CD4+ procent	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)

K1, K3= henholdsvis første og tredje kvartil.  
<sup>a</sup> Resultater  $< 200$  c/ml fra hiv-1 RNA-testen med en nedre detektionsgrænse på 200 c/ml blev censureret til  $> 50$  c/ml i denne analyse  
<sup>b</sup> Der blev anvendt Snapshot-algoritme i analyserne

Hos deltagere, der oplevede virologisk svigt, fik 5 ud af 36 integrasehæmmer-substitution G118R. Af disse fem fik 4 deltagere yderligere integraserelaterede substitutioner som følger: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. Der fandtes fænotypiske data for fire ud af 5 patienter, der havde udviklet G118R. Dolutegravir FC (foldændring sammenlignet med vildtype virus) for disse fire patienter lå mellem 6-25 gange.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Tivicay hos pædiatriske patienter i alderen 4 uger til under 6 år med hiv-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Der er ingen tilgængelige data om brugen af dolutegravir plus lamivudin som en to-stof behandling hos pædiatriske patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dolutegravirs farmakokinetik er omtrent den samme hos raske og hiv-inficerede personer. PK-variabiliteten af dolutegravir er lav til moderat. I fase I-studier hos raske personer lå inter-individ-variabiliteten (CV<sub>b</sub>%) for AUC og C<sub>max</sub> i intervallet  $\sim 20$ -40 % og C <sub>$\tau$</sub>  i intervallet 30-65 % på tværs af studierne. PK-variabiliteten af dolutegravir mellem individerne var højere hos hiv-inficerede personer end hos raske personer. Intra-individ-variabiliteten (CV<sub>w</sub>%) er lavere end inter-individ-variabiliteten.

Filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter har ikke samme biotilgængelighed. Den relative biotilgængelighed for dispergible tabletter er ca. 1,6 gange højere sammenlignet med filmovertrukne tabletter. Således vil en 50 mg dolutegravirdosis, der administreres som én eller flere filmovertrukne tabletter, have samme eksponering som en 30 mg dolutegravirdosis, der administreres som seks 5 mg dispergible tabletter. På samme måde giver en 40 mg dolutegravirdosis, der administreres som fire 10 mg filmovertrukne tabletter, en eksponering, der kan sammenlignes med en 25 mg

dolutegravirdosis, som administreres som fem 5 mg dispergible tabletter.

### Absorption

Dolutegravir absorberes hurtigt efter oral administration, med en median  $T_{max}$  på 1-3 timer efter dosering for filmovertrukne tabletter eller dispergible tabletformuleringer.

Mad øgede omfanget og nedsatte hastigheden af absorption af dolutegravir. Dolutegravirs biotilgængelighed afhænger af måltidets indhold: måltider med lavt, moderat og højt fedtindhold øgede dolutegravirs  $AUC_{(0-\infty)}$  med henholdsvis 33 %, 41 % og 66 %, øgede  $C_{max}$  med henholdsvis 46 %, 52 % og 67 % og forlængede  $T_{max}$  til henholdsvis 3, 4 og 5 timer i forhold til 2 timer ved faste for den filmovertrukne tablet. Disse stigninger kan være klinisk relevante ved tilstedeværelse af resistens over for visse integrasehæmmere. Derfor anbefales det, at hiv-inficerede patienter med resistens over for integrasehæmmere tager Tivicay i forbindelse med et måltid (se pkt. 4.2).

Den absolutte biotilgængelighed af dolutegravir er ikke klarlagt.

### Fordeling

Dolutegravir er i høj grad bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er 17 l til 20 l hos hiv-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse. Bindingen af dolutegravir til plasmaproteiner er uafhængig af dolutegravirs koncentration. Forholdet mellem den samlede koncentration af lægemiddelrelateret radioaktivitet i blod og plasma lå i gennemsnit fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal association af radioaktivitet med cellulære blodkomponenter. Den ubundne fraktion af dolutegravir i plasma øges ved lave niveauer af serumalbumin (< 35 g/l), som der er set hos personer med moderat nedsat leverfunktion.

Dolutegravir er til stede i cerebrospinalvæsken (CSF). Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir plus abacavir/lamivudin lå koncentrationen af dolutegravir i CSF i gennemsnit på 18 ng/ml (sammenligneligt med plasmakoncentrationen af ubundet dolutegravir, og over  $IC_{50}$ -værdien).

Dolutegravir er til stede i genitalorganerne hos kvinder og mænd. AUC i cervikalvæske, cervikalt væv og vaginal væv var 6-10 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved *steady state*. AUC i sæd var 7 %, og AUC i rektalt væv 17 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved *steady state*.

### Biotransformation

Dolutegravir metaboliseres primært ved glukuronidering via UGT1A1 og med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma; renal elimination af uomdannet aktivt stof er lav (< 1 % af dosis). 53 % af den samlede orale dosis udskilles uomdannet i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet aktivt stof eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. 32 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen og består af et etherglukuronid af dolutegravir (18,9 % af den samlede dosis), en metabolit, der er dannet ved N-dealkylering (3,6 % af den samlede dosis), og en metabolit, der er dannet ved oxidation ved det benzylliske carbon (3,0 % af den samlede dosis).

### Lægemiddelinteraktioner

*In vitro* har dolutegravir ikke direkte, eller kun svagt, vist hæmning ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) af enzymerne CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transporterne Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. Dolutegravir inducerede ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baseret på disse data forventes det ikke, at dolutegravir påvirker farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for vigtige enzymer eller transportere (se



pkt. 4.5).

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

### Elimination

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den angivelige orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/t hos hiv-1-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse.

### Linearitet/non-linearitet

Lineariteten af dolutegravirs farmakokinetik afhænger af dosis og formulering. Efter oral administration af filmovertrukne tabletformuleringer havde dolutegravir generelt en non-lineær farmakokinetik med mindre end dosisproportionale øgninger i plasmaeksposeringen fra 2-100 mg; øgningen i eksposeringen for dolutegravir synes dog at være dosisproportional fra 25 mg til 50 mg for den filmovertrukne tabletformulering. Med 50 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt var eksposeringen over 24 timer omkring fordoblet sammenlignet med 50 mg filmovertrukket tablet én gang dagligt.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I et randomiseret studie med forskellige doser blev der hos hiv-1-inficerede personer, som fik monoterapi med dolutegravir (ING111521), påvist hurtig og dosisafhængig antiviral aktivitet, med et gennemsnitligt fald i hiv-1-RNA på 2,5 log<sub>10</sub> på dag 11 for dosen på 50 mg. Denne antivirale respons blev opretholdt i 3-4 dage efter administration af den sidste dosis hos gruppen, der fik 50 mg filmovertrukket tablet.

Farmakokinetisk/farmodynamisk modellering af de samlede data fra kliniske studier hos integraseresistente patienter antyder, at øgning af dosis fra 50 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt til 100 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt kan øge effektiviteten af dolutegravir hos patienter med integraseresistens og begrænsede behandlingsmuligheder som følge af fremskreden multiklasseresistens. Andelen af respondenter (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) ved uge 24 blev beregnet til at stige med omkring 4-18 % hos patienter med Q148 + ≥2 sekundære mutationer i G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Selvom disse simulerede resultater ikke er bekræftet i kliniske studier, kan denne dosis overvejes ved tilstedeværelse af Q148 + ≥2 sekundære mutationer i G140A/C/S, E138A/K/T, L74I hos patienter med generelt begrænsede behandlingsmuligheder som følge af fremskreden multiklasseresistens. Der findes ingen kliniske data vedrørende sikkerheden og virkningen af en dosis på 100 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt. Samtidig behandling med atazanavir øger eksposeringen for dolutegravir betydeligt og bør ikke anvendes ved denne høje dosis, da sikkerheden ved den resulterende eksposering for dolutegravir ikke er fastlagt.

### Særlige patientpopulationer

#### *Børn*

Farmakokinetikken for dolutegravir filmovertrukne og dispergible tabletter administreret én gang dagligt hos hiv-1-inficerede spædbørn, børn og unge i alderen ≥4 uger til <18 år blev evalueret i to igangværende studier (P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Steady state simuleret plasmaeksposering ved vægtbaserede doser administreret én gang dagligt er opsummeret i tabel 12.

**Table 12    Oversigt over simulerede dolutegravir farmakokinetiske parametre efter administration af vægtbaserede dolutegravir doser én gang dagligt til pædiatriske hiv-1-inficerede personer**

Vægtgruppe (kg)	Dolutegravir doseringsform <sup>a</sup>	Én daglig dosis (mg)	Farmakokinetisk parameter Geometrisk middeltal (90 % CI)		
			C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24t</sub> (µg*t/ml)	C <sub>24t</sub> (ng/ml)
3 til <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 til <10 <sup>b</sup>	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 til <10 <sup>c</sup>	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 til <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 til <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 to <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 to <30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 to <35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
<b>Mål: Geometrisk middeltal</b>				<b>46 (37-134)</b>	<b>995 (697-2260)</b>
DT=dispergibel tablet FCT=filmovertrukket tablet a. Biotilgængeligheden af dolutegravir DT er ~1,6-gange dolutegravir FCT b. <6 måneder c. ≥6 måneder					

Steady state simuleret plasmaeksponering ved alternative vægtbaserede doser to gange dagligt er opsummeret i tabel 13. I modsætning til dosering én gang dagligt er simulerede data for alternativ dosering to gange dagligt ikke bekræftet i kliniske forsøg.

**Tabel 13** Oversigt over simulerede dolutegravir farmakokinetiske parametre efter administration af dolutegravir ved alternative vægtbaserede doser to gange dagligt til pædiatriske hiv-1-inficerede personer

Vægtgruppe (kg)	Dolutegravir doseringsfor m <sup>a</sup>	To gange dagligt (mg)	Farmakokinetiske parameter Geometrisk middeltal (90 % CI)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-12t (µg*t/ml)	C12t (ng/ml)
6 to <10 <sup>b</sup>	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 to <10 <sup>c</sup>	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 to <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 to <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	396 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 to <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 to <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FCT	25	4,93 (2,5; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 to <35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

DT=dispergibel tablet  
FCT=filmovertrukket tablet  
a. Biotilgængeligheden af dolutegravir DT er ~1.6-gange dolutegravir FCT.  
b. <6 måneder  
c. ≥6 måneder

#### Ældre

En farmakokinetisk populationsanalyse af dolutegravir, hvor der blev brugt data om hiv-1-inficerede voksne, viste, at der ikke var nogen klinisk relevant effekt af alder på eksponeringen for dolutegravir.

Mængden af farmakokinetiske data om anvendelse af dolutegravir til personer > 65 år er begrænset.

#### Nedsat nyrefunktion

Renal clearance af uomdannet aktivt stof er en mindre vej til elimination af dolutegravir. Et studie af dolutegravirs farmakokinetik med én enkelt 50 mg dosis filmovertrukne tabletter blev udført hos personer med svært nedsat nyrefunktion (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) og svarede til kontroller for raske.

Eksponeringen for dolutegravir blev reduceret med omkring 40 % hos personer med alvorligt nyresvigt. Mekanismen bag denne reduktion er ukendt. Det vurderes ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Tivicay er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialysebehandling.

#### *Nedsat leverfunktion*

Dolutegravir metaboliseres og elimineres primært af leveren. Én enkelt 50 mg dolutegravir dosis med filmovertrukne tabletter blev administreret til 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) og til 8 tilsvarende raske voksne kontroller. Mens den totale koncentration af dolutegravir i plasma var tilsvarende, blev en 1,5-2-gange øgning i ubundet eksponering for dolutegravir observeret hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske kontroller. Det vurderes ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Effekten af svært nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af Tivicay er ikke blevet undersøgt.

#### *Polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer*

Der er ingen tegn på, at almindelige polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ændrer dolutegravirs farmakokinetik i et klinisk betydningsfuldt omfang. I en metaanalyse, hvor der blev brugt farmakogenomiske prøver indsamlet i kliniske studier af raske personer, havde personer med genotyper, der medførte dårlig metabolisering af dolutegravir via UGT1A1 (n = 7), en 32 % lavere clearance af dolutegravir og et 46 % større AUC sammenlignet med personer med genotyper, der var forbundet med normal metabolisering via UGT1A1 (n = 41).

#### *Køn*

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier af voksne, viste ingen klinisk relevant effekt af køn på eksponeringen for dolutegravir.

#### *Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier af voksne, viste ingen klinisk relevant effekt af race på eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken af dolutegravir efter oral administration af én enkeltdosis til japanske personer synes at svare til de parametre, der er observeret hos amerikanske personer.

#### *Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus*

Farmakokinetiske populationsanalyser tydede på, at co-infektion med hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Der findes en begrænset mængde data om personer, som er co-inficeret med hepatitis B-virus.

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i test udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnavere. Dolutegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter.

Dolutegravir påvirkede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter ved doser op til 1.000 mg/kg/dag. 1.000 mg/kg/dag var den højeste dosis, der blev afprøvet (24 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg to gange dagligt baseret på AUC).

I reproduktionstoksiske dyreforsøg blev det påvist, at dolutegravir passerede placenta.

Oral administration af dolutegravir til drægtige rotter i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-17 i drægtighedsperioden udløste ikke maternal toksicitet, udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (27 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg to gange dagligt baseret på AUC).

Oral administration af dolutegravir til drægtige kaniner i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-18 i drægtighedsperioden udløste ikke udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (0,40 gange den humane

kliniske eksponering ved 50 mg to gange dagligt baseret på AUC). Hos kaniner blev der observeret maternel toksicitet (nedsat fødeindtagelse, sparsom/ingen fæces/urin, hæmmet vægtøgning) ved 1.000 mg/kg (0,40 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg to gange dagligt baseret på AUC).

I et toksicitetsstudie hos unge rotter resulterede administration af dolutegravir i to tilfælde af død i præ-afvænningsperioden ved en dosis på 75 mg/kg/dag. I løbet af præ-afvænningsperioden faldt den gennemsnitlige vægtøgning i denne gruppe, og nedgangen fortsatte igennem hele studiet hos hunner i post-afvænningsperioden. Den systemiske eksponering for dolutegravir ved denne dosis (baseret på AUC) var ~17-20 gange højere end hos mennesker ved den anbefalede pædiatriske eksponering. Der blev ikke identificeret nye målorganer hos unge sammenlignet med voksne. I et præ-/post-natalt udviklingsstudie hos rotter blev der observeret nedsat kropsvægt hos afkommet under dieperioden ved en maternel toksisk dosis (ca. 27 gange den humane eksponering ved den maksimalt anbefalede humane dosis).

Effekten af daglig behandling med højere doser af dolutegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (op til 26 uger) og hos aber (op til 38 uger). Den primære effekt af dolutegravir var gastrointestinal intolerance eller irritation hos rotter og aber ved doser, der medfører systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 21 og 0,82 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg to gange dagligt baseret på AUC. Da gastrointestinal (GI) intolerance anses for at skyldes lokal administration af det aktive stof, er måleenhederne mg/kg eller mg/m<sup>2</sup> hensigtsmæssige i forbindelse med beskrivelse af sikkerhed for denne toksicitet. GI intolerance hos aber forekom ved 15 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/kg (baseret på et menneske på 50 kg) og ved 5 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/m<sup>2</sup> for en klinisk dosis på 50 mg to gange dagligt.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletkerne

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumstivelsesglycolat

Natriumstearylfumarat

#### Tabletovertræk

Poly(vinylalkohol) – delvist hydrolyseret

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talcum

Gult jernoxid (E172) (*for 25 mg og 50 mg tabletter*)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Tivicay 10 mg filmovertrukne tabletter

5 år

#### Tivicay 25 mg filmovertrukne tabletter

4 år

Tivicay 50 mg filmovertrukne tabletter

5 år

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Tivicay 10 mg filmovertrukne tabletter

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet. Tørremidlet må ikke indtages.

Tivicay 25 mg og 50 mg filmovertrukne tabletter

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE (højdensitetspolyethylen)-beholdere lukket med børnesikret skruelåg af polypropylen, med en polyethylenbelagt induktionsforsegling. Beholderne indeholder 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

Tivicay 10 mg filmovertrukne tabletter

Hver beholder indeholder et tørremiddel.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-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 MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2014

Dato for seneste fornyelse: 21. september 2018

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tivicay 5 mg dispergible tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver dispergibel tablet indeholder dolutegravnatrium svarende til 5 mg dolutegravir.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Dispergibel tablet.

Hvide, runde, bikonvekse tabletter med en diameter på ca. 6 mm præget med 'SV H7S' på den ene side og '5' på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Tivicay er i kombination med andre antiretrovirale lægemidler indiceret til behandling af humant immundefektvirus (hiv)-inficerede voksne, unge og børn fra mindst 4 uger og derover, som vejer mindst 3 kg.

### 4.2 Dosering og administration

Tivicay skal ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

##### *Voksne*

*Patienter inficeret med hiv-1 uden dokumenteret eller klinisk formodet resistens over for integrasehæmmere*

Den anbefalede dosis af dolutegravir er 30 mg (seks 5 mg dispergible tabletter) oralt én gang dagligt.

Dolutegravir skal administreres to gange dagligt i denne population, når det gives samtidig med visse lægemidler (f.eks. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin). Se pkt. 4.5.

*Patienter inficeret med hiv-1 med resistens over for integrasehæmmere (dokumenteret eller klinisk formodet)*

Den anbefalede dosis af dolutegravir er 30 mg (seks 5 mg dispergible tabletter) to gange dagligt.

Ved dokumenteret resistens, som inkluderer Q148 +  $\geq 2$  sekundære mutationer fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, antyder modeller, at en øget dosis kan overvejes til patienter med begrænsede behandlingsmuligheder (mindre end 2 aktive stoffer) som følge af fremskreden multiklasseresistens (se pkt. 5.2).

Beslutningen om at anvende dolutegravir til sådanne patienter bør være kvalificeret af resistensmønsteret for integrasehæmmeren (se pkt. 5.1).



Unge, børn og spædbørn fra 4 uger og derover, som vejer mindst 3 kg

Patienter, der er inficeret med hiv-1 uden resistens over for integrasehæmmere

Den anbefalede dosis af dolutegravir bestemmes i henhold til vægt og alder (se tabel 1 og pkt. 5.2).

**Tabel 2 Pædiatriske dosisbefalinger for dispergible tabletter**

Kropsvægt (kg)	Dosis
3 op til 6	5 mg én gang dagligt
6 op til 10 < 6 måneder	10 mg én gang dagligt
≥ 6 måneder	15 mg én gang dagligt
10 op til 14	20 mg én gang dagligt
14 op til 20	25 mg én gang dagligt
20 eller derover	30 mg én gang dagligt

Alternativt kan dosis, hvis det foretrækkes, opdeles ligeligt i 2 doser, med én dosis om morgenen og én dosis om aftenen (se tabel 2 og pkt. 5.2).

**Tabel 2 Alternative pædiatriske dosisbefalinger for dispergible tabletter**

Kropsvægt (kg)	Dosis
3 op til 6	---
6 op til 10 < 6 måneder	5 mg to gange dagligt
≥ 6 måneder	10 mg to gange dagligt
10 op til 14	10 mg to gange dagligt
14 op til 20	15 mg to gange dagligt
20 eller derover	15 mg to gange dagligt

Patienter, der er inficeret med hiv-1 med resistens over for integrasehæmmere

Der findes ikke tilstrækkelige data til at anbefale en dosis for dolutegravir hos integrasehæmmerresistente unge, børn og spædbørn.

#### Filmovertrukne tabletter

Tivicay fås som dispergible tabletter til patienter fra 4 uger og derover, som vejer mindst 3 kg, eller til patienter, til hvem filmovertrukne tabletter ikke er egnede. Tivicay fås som filmovertrukne tabletter til patienter fra 6 år og derover, som vejer mindst 14 kg. Patienter kan skifte mellem dispergible tabletter og filmovertrukne tabletter. Biotilgængeligheden for dispergible tabletter og filmovertrukne tabletter er dog ikke sammenlignelig, og de kan derfor ikke ombyttes milligram for milligram (se pkt. 5.2). For eksempel er den anbefalede voksendosis 30 mg for dispergible tabletter, mens den er 50 mg for filmovertrukne tabletter. Patienter, der skifter mellem dispergible og filmovertrukne tabletter, bør følge de dosisbefalinger, der gælder for den specifikke formulering.

#### Glemte doser

Hvis patienten glemmer en dosis Tivicay, skal patienten tage Tivicay så hurtigt som muligt, forudsat at den næste dosis ikke skal tages inden for 4 timer. Hvis den næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men blot genoptage den sædvanlige doseringsplan.

#### *Ældre*

Der er begrænsede data om anvendelse af dolutegravir hos patienter på 65 år og derover. Der er ingen tegn på, at ældre patienter har behov for en anden dosis end yngre voksne patienter (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let, moderat eller svært ( $\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$ , ikke i dialysebehandling) nedsat nyrefunktion. Der er ingen tilgængelige data om personer i dialysebehandling, men der forventes ikke en anderledes farmakokinetik hos denne population (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Der er ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C); derfor skal dolutegravir anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Dolutegravirs sikkerhed og virkning hos børn under 4 uger, eller som vejer under 3 kg, er endnu ikke klarlagt. Der er ikke tilstrækkelige data til at anbefale en dosis af dolutegravir til unge, børn og spædbørn med resistens over for integrasehæmmere. De aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering.

### Administration

Oral anvendelse.

Tivicay kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 5.2). Ved resistens over for integrasehæmmere, skal Tivicay helst tages sammen med mad for at øge eksponeringen (særligt hos patienter med Q148-mutationer) (se pkt. 5.2). De dispergible tabletter kan opløses i drikkevand eller synkes hele sammen med drikkevand.

Ved dispersion afhænger mængden af vand af antallet af ordinerede tabletter. Tabletten eller tabletterne skal dispergeres fuldstændigt, inden de synkes. Imidlertid må tabletterne ikke tygges, skæres over eller knuses. Lægemedeldosen skal gives senest 30 minutter efter klargøring. Hvis der er gået mere end 30 minutter, skal dosen hældes ud og en ny dosis skal klarøres. Der findes udførlige anvisninger for dispersion af tabletten i indlægssedlen (se Trin for trin-brugsanvisning).

Hvis tabletterne sluges hele, bør patienterne ikke sluge mere end én tablet ad gangen for at reducere risikoen for kvælning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Lægemedler med smalle terapeutiske vinduer, der er substrater for organisk kationstransportør 2 (OCT2), herunder men ikke begrænset til fampridin (også kendt som dalfampridin; se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Integrasehæmmereresistens af særlig betydning

Beslutningen om at anvende dolutegravir ved resistens over for integrasehæmmere skal tage højde for, at aktiviteten af dolutegravir vurderes at være kompromitteret for virale stammer, der indeholder  $\text{Q148} + \geq 2$  sekundære mutationer fra G140A/C/S, E138A/K/T, L741 (se pkt. 5.1). Det vides ikke i hvilken udstrækning dolutegravir har øget effekt ved forekomst af denne integrasehæmmereresistens

(se pkt. 5.2).

### Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner over for dolutegravir, og de var karakteriseret ved udslæt, almene symptomer og nogle gange organdysfunktion, herunder alvorlige leverreaktioner. Dolutegravir og andre mistænkte lægemidler skal omgående seponeres, hvis der udvikles tegn eller symptomer på overfølsomhedsreaktioner (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af et øget niveau af leverenzymmer, feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, orale læsioner, konjunktivitis, ansigtsødem, eosinofili, angioødem). Den kliniske status, herunder niveauet af leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåges. Forsinket afbrydelse af behandlingen med dolutegravir eller andre mistænkte aktive stoffer efter indtrædelsen af overfølsomhed kan resultere i en livstruende allergisk reaktion.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med alvorlig immundefekt kan der på tidspunktet for påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Sådanne reaktioner er typisk observeret inden for de første få uger eller måneder efter indledning af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og pneumoni forårsaget af *Pneumocystis jirovecii*. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling indledes efter behov. Der er også rapporteret om forekomst af autoimmune forstyrrelser (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) ved immunrekonstitution, men den rapporterede tid til indtrædelse svinger mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter indledning af behandlingen.

Der blev ved starten af behandlingen med dolutegravir observeret forhøjede biokemiske leverparametre, som var i overensstemmelse med immunrekonstitutionssyndrom, hos nogle patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus. Det anbefales at monitorere biokemiske leverparametre hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus. Der bør udvises særlig omhyggelighed ved indledning eller vedligeholdelse af effektiv behandling mod hepatitis B (under henvisning til retningslinjerne for behandling), når dolutegravir-baseret behandling påbegyndes hos patienter, der er co-inficeret med hepatitis B-virus (se pkt. 4.8).

### Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at dolutegravir, eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling, ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer fra hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

### Lægemiddelinteraktioner

Faktorer, der reducerer eksponering for dolutegravir skal undgås ved tilstedeværelse af resistens over for integrasehæmmere. Dette inkluderer samtidig administration med lægemidler, der reducerer dolutegravireksponering (f.eks. antacida indeholdende magnesium/aluminium, jern- og calciumtilskud, multivitaminer og inducerende stoffer, etravirin (uden boostede proteasehæmmere) tipranavir/ritonavir, rifampicin, perikon og visse antiepileptiske lægemidler) (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øgede koncentrationen af metformin. Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol (se pkt. 4.5). Metformin elimineres renalt, og det er derfor vigtigt at monitorere nyrefunktionen ved administration sammen med dolutegravir. Denne kombination kan øge risikoen for lactacidose hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (stadie 3a kreatininclearance [CrCl] 45 – 59 ml/min), og forsigtighed anbefales. Reduktion i metformindosis bør kraftigt overvejes.

## Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidforbrug, bisphosphonater, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for CART. Patienter bør rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever ømme og smertende led, stive led eller bevægelsesbesvær.

## Vægt og metaboliske parametre

Under antiretroviral behandling kan der forekomme en stigning i vægt og i blodlipider og glukoseniveau. Sådanne ændringer kan delvist være knyttet til sygdomsbekæmpelse og livsstil. For lipider og vægt er der i nogle tilfælde evidens for en behandlingseffekt. For monitorering af blodlipider og glukose henvises der til etablerede retningslinjer for hiv-behandling. Lipidforstyrrelser skal håndteres som klinisk hensigtsmæssigt.

## Lamivudin og dolutegravir

To-stof behandling med 50 mg dolutegravir som filmovertrukne tabletter én gang dagligt og 300 mg lamivudin én gang dagligt blev undersøgt i to store, randomiserede og blindede studier, GEMINI-1 og GEMINI-2 (se pkt. 5.1). Dette regime er kun egnet til behandling af hiv-1-infektion, hvor der ikke er kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmere eller over for lamivudin.

## Hjælpestoffer

Tivicay indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Effekt af andre lægemidler på farmakokinetikken af dolutegravir

Alle faktorer, der reducerer eksponering for dolutegravir skal undgås ved tilstedeværelse af resistens over for integrasehæmmere.

Dolutegravir elimineres overvejende gennem metabolisering via UGT1A1. Dolutegravir er også substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp og BCRP; derfor kan lægemidler, der inducerer disse enzymer reducere plasmakoncentrationen af dolutegravir og reducere den terapeutiske effekt af dolutegravir (se tabel 2). Samtidig administration af dolutegravir og andre lægemidler, der hæmmer disse enzymer kan øge plasmakoncentrationen af dolutegravir (se tabel 3).

Absorptionen af dolutegravir reduceres af visse syreneutraliserende lægemidler (se tabel 3).

### Dolutegravirs virkning på farmakokinetikken af andre lægemidler

*In vivo* havde dolutegravir ingen effekt på midazolam, et CYP3A4-probesubstrat. På baggrund af *in vivo* og/eller *in vitro* data forventes dolutegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for vigtige enzymer eller transportere, som f.eks. CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (se pkt. 5.2).

*In vitro* hæmmede dolutegravir den renale transporter 2 af organiske kationer (OCT2) og multidrug og toksin ekstruderingstransporter (MATE) 1. *In vivo* blev et 10-14 % fald i kreatininclearancen (sekretionsfraktion afhænger af OCT2 og MATE-1 transport) observeret hos patienterne. *In vivo* kan dolutegravir øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, for hvilke udskillelsen afhænger af OCT2 og/eller MATE-1 (f.eks. fampridin (også kendt som dalfampridin), metformin) (se tabel 3).

*In vitro* hæmmede dolutegravir de renale optagelsestransportere, organisk anion-transportere (OAT1) og OAT3. Baseret på manglende effekt på *in vivo* farmakokinetikken af OAT-substratet tenofovir, er

*in vivo* hæmning af OAT1 usandsynlig. Hæmning af OAT3 er ikke undersøgt *in vivo*. Dolutegravir kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, hvis udskillelse er afhængig af OAT3.

Påviste og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale lægemidler er anført i tabel 3.

#### Interaktionstabel

Interaktioner mellem dolutegravir og samtidigt administrerede lægemidler er anført i tabel 3 (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under koncentrations-tids-kurven som "AUC", den observerede maksimumskoncentration som " $C_{max}$ " og koncentrationen ved slutningen af doseringsintervallet som " $C_{\tau}$ ").

**Tabel 3: Lægemiddelinteraktioner**

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>Antivirale midler mod hiv-1</b>		
<i>Non-nukleosid revers transskriptase-hæmmere</i>		
Etravirin uden boostede proteasehæmmere	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % $C_{max}$ ↓ 52 % $C_{\tau}$ ↓ 88 %  Etravirin ↔ (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Etravirin uden boostede proteasehæmmere reducerer plasmakoncentrationen af dolutegravir. Den anbefalede dolutegravirdosis til voksne skal gives 2 gange dagligt ved administration sammen med etravirin uden boostede proteasehæmmere. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Dolutegravir anbefales ikke til integrasehæmmer (INI)-resistente patienter, som tager etravirin uden samtidig administration af atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir (se længere nede i tabellen).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % $C_{max}$ ↑ 7 % $C_{\tau}$ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % $C_{max}$ ↓ 12 % $C_{\tau}$ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % $C_{max}$ ↓ 39 % $C_{\tau}$ ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historiske kontroller) (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	Den anbefalede dosis af dolutegravir til voksne skal gives to gange dagligt, når det administreres samtidigt med efavirenz. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Ved resistens over for integrasehæmmere bør der, hvor det er muligt, overvejes andre kombinationer uden efavirenz (se pkt. 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, et lignende fald i eksponering som set med efavirenz forventes, pga. induktion)	Den anbefalede dosis af dolutegravir til voksne skal gives to gange dagligt, når det administreres samtidigt med nevirapin. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
		Ved resistens over for integrasehæmmere bør der, hvor det er muligt, overvejes andre kombinationer uden nevirapin (se pkt. 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilvipirin ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Nukleosid revers transskriptase-hæmmere</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Proteasehæmmere</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historiske kontroller) (hæmning af UGT1A1 og CYP3A-enzymen)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.  Ved kombination med atazanavir bør dosis af Tivicay ikke overstige 30 mg to gange dagligt (se pkt. 5.2) pga. manglende dokumentation.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hæmning af UGT1A1 og CYP3A-enzymen)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.  Ved kombination med atazanavir bør dosis af Tivicay ikke overstige 30 mg to gange dagligt (se pkt. 5.2) pga. manglende dokumentation.
Tipranavir/ritonavir (TPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymen)	Den anbefalede dosis af dolutegravir til voksne skal gives to gange dagligt, når det administreres samtidigt med tipranavir/ritonavir. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkelt dosis administreres to gange dagligt. Ved resistens over for integrasehæmmere skal denne kombination undgås (se pkt. 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV + RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymen)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis ved fravær af integrasehæmmerresistens. Ved resistens over for integrasehæmmere bør der overvejes andre kombinationer uden fosamprenavir/ritonavir.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>24</sub> ↓ 38 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymen)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<b>Andre antivirale midler</b>		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir bevirkede ingen klinisk relevant ændring i plasmakoncentrationen af dolutegravir. Dolutegravir påvirkede ikke plasmakoncentrationen af daclatasvir. Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<b>Andre midler</b>		
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kendt som dalfampridin)	Fampridin ↑	Samtidig administration af dolutegravir har potentialet til at forårsage anfald på grund af øget plasmakoncentration af fampridin via hæmning af OCT2-transportør; samtidig administration er ikke undersøgt. Samtidig administration af fampridin og dolutegravir er kontraindiceret.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Carbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Den anbefalede dolutegravirdosis til voksne skal gives to gange dagligt ved administration sammen med carbamazepin. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Om muligt bør alternativer til carbamazepin anvendes til INI-resistente patienter.
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, fald er forventet pga. induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymen, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes)	Den anbefalede dolutegravirdosis til voksne skal gives to gange dagligt ved administration sammen med disse metaboliske inducere. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Om muligt bør alternative kombinationer, som ikke inkluderer disse metaboliske inducere, anvendes til INI-resistente patienter.
<i>Azol-antimykotika</i>		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (Ikke undersøgt)	Det er ikke nødvendigt at justere dosis. På basis af data om andre CYP3A4-hæmmere forventes ikke en markant øgning.
<i>Naturpræparater</i>		
Perikon	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt, fald er forventet pga. induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymen, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes)	Den anbefalede dolutegravirdosis til voksne skal gives to gange dagligt ved administration sammen med perikon. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkeltdosis administreres to gange dagligt. Om muligt bør alternative kombinationer, som ikke inkluderer perikon, anvendes til INI-resistente patienter.
<i>Antacida og tilskud</i>		
Antacida indeholdende magnesium/	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %	Antacida indeholdende magnesium/aluminium skal tages tidsforskudt fra administrationen af dolutegravir (minimum 2 timer efter eller 6 timer

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
aluminium	(Kompleksbinding til polyvalente ioner)	før).
Calciumtilskud	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitamin skal tages tidsforskudt fra administrationen af dolutegravir (minimum 2 timer efter eller 6 timer før).
Jerntilskud	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin ↑ Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg filmovertrukne tabletter én gang dagligt: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Ved administration sammen med dolutegravir 50 mg filmovertrukne tabletter to gange dagligt: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af dolutegravir og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol. Justering af metformindosis bør overvejes ved administration sammen med dolutegravir hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion pga. øget risiko for lactacidose, som følge af den øgede metforminkoncentration (se pkt. 4.4).
<i>Antimykobakterielle midler</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzym)	Den anbefalede dosis af dolutegravir til voksne skal gives to gange dagligt, når det administreres samtidigt med rifampicin ved fravær af integrasehæmmerresistens. Hos pædiatriske patienter skal den vægtbaserede daglige enkelt dosis administreres to gange dagligt. Ved resistens over for integrasehæmmer skal denne kombination undgås (se pkt. 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis.



Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion Geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	$C_{max}$ ↑ 16 % $C_t$ ↓ 30 % (induktion af UGT1A1 og CYP3A-enzymet)	
<i>Orale kontraktiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og norgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % $C_{max}$ ↓ 1 %  NGMN ↔ AUC ↓ 2 % $C_{max}$ ↓ 11 %	Dolutegravir havde ingen farmakodynamisk virkning på luteiniseringshormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontraktiva, når de administreres samtidigt med dolutegravir.
<i>Analgetika</i>		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % $C_{max}$ ↔ 0 % $C_t$ ↓ 1 %	Det er ikke nødvendigt at justere dosis af nogen af stofferne.

#### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Fertile kvinder

Kvinder i den fertile alder (WOCBP) bør rådgives om den potentielle risiko for neuralrørsdefekter med dolutegravir (se nedenfor), herunder overvejelse af sikker kontraktion.

Hvis en kvinde planlægger graviditet, skal fordelene og risikoen ved fortsat behandling med dolutegravir diskuteres med patienten.

##### Graviditet

Erfaring fra et fødselsresultats-overvågningsstudie i mennesker i Botswana viser en lille stigning i neuralrørsdefekter; 7 tilfælde i 3.591 fødsler (0,19 %: 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) hos mødre, der fik dolutegravir-indeholdende regimer på undfangelsestidspunktet sammenlignet med 21 tilfælde i 19.361 fødsler (0,11 %: 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) hos kvinder, der fik ikke-dolutegravir-regimer på undfangelsestidspunktet.

Forekomsten af neuralrørsdefekter i den generelle population varierer fra 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levende fødsler (0,05-0,1 %). De fleste neuralrørsdefekter forekommer inden for de første 4 uger efter embryonal udvikling efter befrugtning (ca. 6 uger efter den sidste menstruationsperiode). Hvis en graviditet bekræftes i første trimester, mens kvinden får dolutegravir, skal fordelene og risiciene ved fortsat brug af dolutegravir versus skifte til en anden antiretroviral behandling diskuteres med patienten under hensyntagen til graviditetsalderen og den kritiske tidsperiode for udvikling af neuralrørsdefekt.

Data analyseret fra "Antiretroviral Graviditetsregistret" indikerer ikke en øget risiko for større fødselsdefekter hos over 600 kvinder, der udsættes for dolutegravir under graviditet, men er i

øjeblikket utilstrækkelige til at vurdere risikoen for neuralrørsdefekter.

I et reproduktionstoksisk dyreforsøg, blev der ikke identificeret nogen negative udviklingsresultater, inklusive neuralrørsdefekter (se pkt. 5.3). Mere end 1000 resultater fra eksponering i anden og tredje trimester af graviditeten tyder ikke på en øget risiko for føtal/neonatal toksicitet. Dolutegravir kan anvendes i anden og tredje trimester af graviditeten, når den forventede fordel opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Dolutegravir krydser placenta hos mennesker. Hos gravide kvinder med hiv, var den mediane føtale navlestrengskoncentration af dolutegravir omtrent 1,3 gange større sammenlignet med den maternelle perifere plasmakoncentration.

Der er utilstrækkelig information om virkningen af dolutegravir på nyfødte.

### Amning

Dolutegravir udskilles i human mælk i små mængder (en dolutegravir koncentration: brystmælk til maternel plasma ratio på 0,033 (median) er blevet påvist). Der er ikke tilstrækkelig data om virkningen af dolutegravir hos nyfødte/spædbørn. Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

### Fertilitet

Der foreligger ingen data om dolutegravirs virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. I dyreforsøg er der ikke set nogen virkning af dolutegravir på fertiliteten hos hanner eller hunner (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Patienten bør informeres om, at der er rapporteret svimmelhed under behandling med dolutegravir. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og dolutegravirs bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Den alvorligste bivirkning, der blev set hos en enkelt patient, var en overfølsomhedsreaktion, som omfattede udslæt og svære leverpåvirkninger (se pkt. 4.4). De bivirkninger, der hyppigst opstod under behandlingen, var kvalme (13 %), diarré (18 %) og hovedpine (13 %).

### Oversigt over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der som minimum anses for muligvis at være relateret til dolutegravir, er anført efter kropssystem, organklasse og absolut hyppighed. Bivirkningernes hyppighed er defineret som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 4 Bivirkninger**

<b>Immunsystemet</b>	Ikke almindelig	Overfølsomhed (se pkt. 4.4)
	Ikke almindelig	Immunrekonstitutionssyndrom (se pkt. 4.4)**
<b>Psykkiske forstyrrelser</b>	Almindelig	Insomni
	Almindelig	Unormale drømme
	Almindelig	Depression

	Ikke almindelig	Panikanfald
	Almindelig	Angst
	Ikke almindelig	Selv mordstanker*, selvmordsforsøg* *særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen
	Sjælden	Fuldført selvmord* *særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen
<b>Nervesystemet</b>	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	Meget almindelig	Kvalme
	Meget almindelig	Diarré
	Almindelig	Opkastning
	Almindelig	Flatulens
	Almindelig	Smerter i den øvre del af abdomen
	Almindelig	Abdominalsmerter
	Almindelig	Abdominalt ubehag
<b>Lever og galdeveje</b>	Almindelig	Forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT)
	Ikke almindelig	Hepatitis
	Sjælden	Akut leversvigt, forhøjet bilirubin***
<b>Hud og subkutane væv</b>	Almindelig	Udslæt
	Almindelig	Pruritus
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>	Ikke almindelig	Artralgi
	Ikke almindelig	Myalgi
<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	Almindelig	Træthed
<b>Undersøgelser</b>	Almindelig	Forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT)
	Almindelig	Forhøjet niveau af kreatinfosfokinase (CPK), vægtøgning

\*\*se nedenfor under 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger'.

\*\*\*i kombination med forhøjede transaminaser.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Ændringer i biokemiske laboratorieparametre*

Niveauet af serumkreatinin steg i løbet af den første uge af behandlingen med dolutegravir, og det forblev stabilt igennem 48 uger. Der blev observeret en gennemsnitlig ændring i forhold til *baseline* på 9,96 µmol/l efter 48 ugers behandling. Stigningerne i kreatininniveau var sammenlignelige med adskillige baggrundsregimer. Disse ændringer anses ikke for at være klinisk relevante, da de ikke afspejler en ændring i den glomerulære filtreringshastighed.

#### *Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus*

Patienter, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, fik mulighed for at blive inkluderet i fase III-studier, forudsat at resultaterne af deres leverkemianalyser ved *baseline* ikke oversteg 5 gange den øvre normalgrænse (ULN). Samlet set svarede sikkerhedsprofilen hos patienter, der var co-

inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, til den sikkerhedsprofil, der blev observeret hos patienter uden co-infektion med hepatitis B- eller C-virus, selvom raterne af ASAT- og ALAT-abnormiteter var højere i undergruppen med co-infektion med hepatitis B- og/eller C-virus for alle behandlingsgrupper. Hos nogle personer, der var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, blev der i starten af behandlingen med dolutegravir observeret forhøjede leverkemiparametre, som stemte overens med immunrekonstitutionssyndrom, særligt hos de personer, hvis behandling mod hepatitis B var blevet seponeret (se pkt. 4.4).

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immundefekt kan der på tidspunktet for indledning af kombinations-antiretroviral-behandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller tilbageværende opportunistiske infektioner. Autoimmune forstyrrelser (f.eks. Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også blevet rapporteret, men den rapporterede tid til indtrædelse svinger mere, og disse hændelser kan opstå mange måneder efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Metaboliske parametre*

Vægt og blodlipider og glukoseniveau kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### Pædiatrisk population

Baseret på data de igangværende studier P1093 (ING112578) og ODYSSEY (201296) hos 172 spædbørn, børn og unge (i alderen 4 uger og derover, op til 18 år og med en vægt på mindst 3 kg), som fik de anbefalede doser dispergible tabletter eller filmovertrukne tabletter én gang dagligt, er der ingen yderligere bivirkninger ud over dem, der blev set hos den voksne population.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er på nuværende tidspunkt begrænset erfaring med overdosering af dolutegravir.

Begrænsede data med højere enkeltdoser (op til 250 mg hos raske personer) medførte ingen specifikke symptomer eller tegn ud over de tegn og symptomer, der er anført som bivirkninger.

Yderligere behandling skal ske i henhold til, hvad der er klinisk indikation for, eller hvad de nationale giftlinjer/-centraler anbefaler, hvis tilgængelige. Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med dolutegravir. Hvis der sker en overdosering, skal patienten have den nødvendige understøttende behandling med relevant monitorering. Da dolutegravir i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det kan elimineres væsentligt ved dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, andre antivirale midler, ATC-kode: J05AJ03.

#### Virkningsmekanisme

Dolutegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde til det aktive sted på integrase og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (DNA), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

## Farmakodynamisk virkning

### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Dolutegravirs IC<sub>50</sub> i forskellige laboratoriestammer var ved brug af PBMC 0,5 nM og lå ved brug af MT-4-celler i intervallet 0,7-2 nM. Der blev set tilsvarende IC<sub>50</sub>-værdier for kliniske isolater uden nogen større forskel mellem undertyperne; i et panel på 24 hiv-1-isolater af clade A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var den gennemsnitlige IC<sub>50</sub>-værdi 0,2 nM (interval 0,02-2,14). Den gennemsnitlige IC<sub>50</sub>-værdi for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (interval 0,09-0,61).

### *Antiviral aktivitet i kombination med andre antivirale midler*

Der blev ikke set nogen antagonistisk virkning *in vitro* med dolutegravir og andre afprøvede antiretrovirale midler: stavudin, abacavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maraviroc og raltegravir. Derudover blev der ikke set nogen antagonistisk virkning for dolutegravir og adefovir og ribavirin havde ingen åbenlys virkning på aktiviteten af dolutegravir.

### *Virkning af humant serum*

I 100 % humant serum var den gennemsnitlige ændring i proteinfoldning en faktor 75, hvilket resulterede i en proteinjusteret IC<sub>90</sub>-værdi på 0,064 mikrog/ml.

## Resistens

### *Resistens in vitro*

Udvikling af resistens *in vitro* undersøges ved hjælp af seriepassage. Når laboratoriestammen hiv-1-IIIB blev brugt, viste de selekterede mutationer sig langsomt under passage over 112 dage, med substitutioner på position S153Y og F, resulterende i en maksimal foldændring i følsomhed på 4 (interval 2-4). Disse mutationer blev ikke selekteret hos patienter, der blev behandlet med dolutegravir i de kliniske studier. Ved brug af stamme NL432, blev mutationerne E92Q (FC 3) og G193E (også FC 3) selekteret. E92Q-mutationen er blevet selekteret hos patienter med præeksisterende raltegravir-resistens, som så blev behandlet med dolutegravir (anført som en sekundær mutation for dolutegravir).

I yderligere selektionseksperimenter, hvor der blev brugt kliniske isolater af undertype B, blev mutation R263K set i alle fem isolater (efter 20 uger og fremefter). I isolater af undertype C (n = 2) og A/G (n = 2) blev integrasesubstitutionen R263K selekteret i ét isolat og G118R i to isolater. R263K blev rapporteret fra to ART erfarne, INI naive individuelle patienter med undertyper B og C i det kliniske program, men uden effekt på følsomheden over for dolutegravir *in vitro*. G118R nedsætter følsomheden over for dolutegravir i stedspecifikke mutanter (FC 10), men blev ikke påvist hos patienter, der fik dolutegravir i fase III-programmet.

Primære mutationer for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) påvirker ikke følsomheden over for dolutegravir *in vitro* som enkeltvise mutationer. Når mutationer anført som sekundære integrasehæmmer-relaterede mutationer (for raltegravir/elvitegravir) lægges til disse primære mutationer i eksperimenter med stedspecifikke mutanter, er følsomheden over for dolutegravir stadig uændret (FC < 2 vs. vildtypevirus), bortset fra i tilfældet med Q148-mutationer, hvor der blev set en FC på 5-10 eller højere med kombinationer af visse sekundære mutationer. Effekten af Q148-mutationerne (H/R/K) blev også verificeret i passage-eksperimenter med stedspecifikke mutanter. I seriepassage med stamme NL432, som startede med de stedspecifikke mutanter, der husede N155H eller E92Q, blev der ikke set nogen yderligere selektion af resistens (FC uændret omkring 1). Blev der derimod startet med mutanter, som husede mutation Q148H (FC 1), blev der set en række sekundære mutationer med en resulterende øgning af FC til værdier >10.

En klinisk relevant fænotypisk skæringsværdi (FC vs. vildtypevirus) er ikke blevet fastlagt; genotypisk resistens var en bedre indikator for udfaldet.

705 raltegravirresistente isolater fra raltegravirerfarne patienter blev analyseret for følsomhed over for dolutegravir. Dolutegravir har en FC, der er mindre eller lig med 10 mod 94 % af de 705 kliniske isolater.

### *Resistens in vivo*

Hos tidligere ubehandlede patienter, som fik dolutegravir + 2 NRTI'er i fase IIb og fase III, blev der ikke set udvikling af resistens over for integrasehæmmere eller over for NRTI-klassen (n = 1118 opfølgning på 48-96 uger). Hos tidligere ubehandlede patienter, som fik dolutegravir + lamivudin i GEMINI-studierne til og med uge 144 (n = 716), blev der ikke set udvikling af resistens over for integrasehæmmere eller over for NRTI-klassen.

Hos patienter med tidligere behandlingssvigt, men som var naive over for integrasehæmmere (studie SAILING), blev der observeret integrasehæmmer-substitutioner hos 4 ud af 354 patienter (opfølgning på 48 uger), som blev behandlet med dolutegravir kombineret med et af investigator udvalgt baggrundsregime (BR). Af disse fire havde 2 personer en unik R263K-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 1,93, en person havde en polymorf V151V/I-integrasesubstitution, med en FC på maksimalt 0,92, og 1 person havde eksisterende integrasemutationer og anses for at have været integraseerfaren eller inficeret med integraseresistent virus ved overførsel. R263K-mutationen blev også selekteret *in vitro* (se ovenfor).

Ved tilstedeværelse af resistens over for integrasehæmmere (studie VIKING-3) blev følgende mutationer selekteret hos 32 patienter med protokoldefineret virologisk svigt (PDVS) i uge 24 og med parrede genotyper (alle blev behandlet med 50 mg dolutegravir to gange dagligt + optimerede baggrundsmidler): 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) samt N155H (n = 1) og E157E/Q (n = 1). Under behandlingen opstod der typisk integraseresistens hos patienter med Q148-mutationen i anamnesen (ved *baseline* eller historisk). Yderligere fem patienter oplevede PDVS mellem uge 24 og 48 og hos to af disse fem opstod der mutationer under behandlingen. Mutationer eller blandinger af mutationer, der opstod under behandlingen var L74I (n = 1), N155H (n = 2).

VIKING 4-studiet undersøgte dolutegravir (plus optimeret baggrundsbehandling) hos 30 patienter med primær genotypisk INI-resistens ved screening. De mutationer, som opstod under behandlingen, var konsistente med mutationer observeret i VIKING 3-studiet.

Hos pædiatriske patienter med tidligere behandlingssvigt, men som var naive over for integrasehæmmere, blev integrasehæmmer-substitutionen G118R observeret hos 5 ud af 159 patienter, som blev behandlet med dolutegravir kombineret med et af investigator udvalgt baggrundsregime. Af disse fem havde 4 deltagere yderligere integraserelaterede substitutioner som følger: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. Der fandtes fænotypiske data for fire ud af 5 patienter, der havde udviklet G118R. Dolutegravir FC (foldændring sammenlignet med vildtype virus) for disse fire patienter lå mellem 6-25 gange).

### Effekt på elektrokardiogram

Der blev ikke set nogen relevante effekter på QTc-intervallet med doser, som var ca. 3 gange den kliniske dosis.

### Klinisk virkning og sikkerhed

#### *Tidligere ubehandlede patienter*

Dolutegravirs virkning hos hiv-inficerede, behandlingsnaive personer er baseret på analyserne af 96-ugers data fra to randomiserede, internationale, dobbeltblindede, aktivt-kontrollerede studier, SPRING-2 (ING113086) og SINGLE (ING114467). Dette understøttes af 96-ugers data fra et åbent, randomiseret og aktivt kontrolleret studie, FLAMINGO (ING114915), samt yderligere data fra den åbne fase af SINGLE-studiet til 144 uger. Virkningen af dolutegravir i kombination med lamivudin hos voksne er understøttet af 144-ugers data fra to identiske 148-ugers, randomiserede, multicenter, dobbeltblindede, non-inferioritetsstudier, GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543).

I SPRING-2 blev 822 voksne randomiseret og fik mindst én dosis af enten 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt eller 400 mg raltegravir (RAL) to gange dagligt, hvor begge

blev administreret sammen med enten ABC/3TC eller TDF/FTC. Ved *baseline* var patienternes medianalder 36 år, 14 % var kvinder, 15 % var ikke-hvide, 11 % var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, og 2 % var CDC-klasse C. Disse karakteristika var de samme mellem behandlingsgrupperne.

I SINGLE blev 833 personer randomiseret og fik mindst én dosis af enten 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt med abacavir-lamivudin (dolutegravir + ABC/3TC) i faste doser eller efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC) i faste doser. Ved *baseline* var patienternes medianalder 35 år, 16 % var kvinder, 32 % var ikke-hvide, 7 % var co-inficeret med hepatitis C-virus, og 4 % var CDC-klasse C. Disse karakteristika var omtrent de samme mellem behandlingsgrupperne.

Det primære endepunkt og andre resultater fra uge 48 (herunder resultater fra nøgle-*baseline*-kovariater) i SPRING-2 og SINGLE er vist i tabel 5.

**Tabel 5 Respons i SPRING-2 og SINGLE efter 48 uger (Snapshot-algoritme, < 50 kopier/ml)**

	SPRING-2		SINGLE	
	50 mg dolutegravir én gang dagligt + 2 NRTI N = 411	400 mg RAL to gange dagligt + 2 NRTI N = 411	50 mg dolutegravir + ABC/3TC én gang dagligt N = 414	EFV/TDF/FTC én gang dagligt N = 419
<b>hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	88 %	85 %	88 %	81 %
<b>Behandlingsforskel*</b>	2,5 % (95 % CI: -2,2 %; 7,1 %)		7,4 % (95 % CI: 2,5 %; 12,3 %)	
<b>Virologisk non-respons†</b>	5 %	8 %	5 %	6 %
<b>hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml ved <i>baseline</i> kovariater</b>				
<b>Viral belastning ved <i>baseline</i> (kopier/ml)</b>				
≤ 100.000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
> 100.000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>Baseline-CD4+ (celler/ mm<sup>3</sup>)</b>				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 til < 350	128/144 (89 %)	118/139 (85 %)	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	190/212 (90 %)	199/222 (90 %)	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>NRTI-backbone</b>				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	N/A	N/A
<b>Køn</b>				
Mand	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Kvinde	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Race</b>				
Hvid	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andre	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Alder (år)</b>				
< 50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥ 50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
Medianændring i CD4 i forhold til <i>baseline</i>	230	230	246‡	187‡

\*Justeret for stratificeringsfaktorer ved *baseline*.

†Omfatter personer, der ændrede BR til en ny klasse, eller som ændrede BR på en måde, der ikke var tilladt i henhold til protokollen, eller som ændrede BR på grund af manglende effekt, før uge 48 (kun for SPRING-2), personer, der fik seponeret behandlingen før uge 48 på grund af manglende eller tab af effekt, og personer med ≥ 50 kopier inden for tidsrammen på de 48 uger.

‡Justeret gennemsnitlig behandlingsforskel var statistisk signifikant (p < 0,001).

Ved uge 48 var dolutegravir non-inferior til raltegravir i SPRING-2-studiet og i SINGLE-studiet var dolutegravir + ABC/3TC superior til efavirenz/TDF/FTC ( $p = 0,003$ ), se tabel 5 ovenfor. I SINGLE var den gennemsnitlige tid til viral hæmning kortere hos patienter behandlet med dolutegravir (28 vs. 84 dage,  $p < 0,0001$ , analysen var forudspecificeret og justeret for multiplicitet).

Resultaterne ved uge 96 var konsistente med resultaterne ved uge 48. I SPRING-2 var dolutegravir stadig non-inferior til relategravir (viral hæmning hos 81 % vs. 76 % af patienterne) og med en median ændring i CD4-celletallet på henholdsvis 276 vs. 264 celler/mm<sup>3</sup>. I SINGLE var dolutegravir + ABC/3TC stadig superior til EFV/TDF/FTC (viral hæmning hos 80 % vs. 72 %, behandlingsforskel 8,0 % (2,3, 13,8),  $p = 0,006$ ) og med en justeret gennemsnitlig ændring i CD4-celletallet på henholdsvis 325 vs. 281 celler/mm<sup>3</sup>. I den åbne fase af SINGLE-studiet var virologisk suppression opretholdt ved uge 144; dolutegravir +ABC/3 TC-armen (71 %) var superior i forhold til EFV/TDF/FTC-armen (63 %); behandlingsforskellen var 8,3 % (2,0, 14,6).

I FLAMINGO (ING114915), et åbent, randomiseret og aktivt kontrolleret studie, fik 484 hiv-1-inficerede antiretroviralt naive voksne en dosis på enten 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt ( $n = 242$ ) eller 800 mg/100 mg darunavir/ritonavir (CRV/r) én gang dagligt ( $n = 242$ ), begge administreret med enten ABC/3TC eller TDF/FTC. Ved *baseline* var den mediane patientalder 34 år, 15 % var kvinder, 28 % var ikke-hvide, 10 % havde samtidig infektion med hepatitis B og/eller C og 3 % var CDC klasse C. Disse karakteristika var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Virologisk hæmning (hiv-1-RNA  $< 50$  kopier/ml) i dolutegravir-gruppen (90 %) var superior til virologisk hæmning i DRV/r-gruppen (83 %) ved 48 uger. Den justerede forskel og 95 % konfidensinterval var 7,1 % (0,9-13,2),  $p = 0,025$ . Virologisk suppression i dolutegravir-gruppen (80 %) var superior i forhold til DRV/r-gruppen (68 %) efter 96 uger (justeret behandlingsforskel [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4 ; 95 % CI: [4,7, 20,2]).

I GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543), to identiske 148-ugers, randomiserede, dobbeltblindedede studier, blev 1433 hiv-1-inficerede antiretroviralt naive forsøgspersoner randomiseret til enten en to-stof behandling med 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter plus 300 mg lamivudin én gang dagligt eller til en tre-stof behandling med 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt med TDF/FTC i faste doser. Forsøgspersoner blev indskrevet med et screeningsplasma hiv-1 RNA på 1000 kopier/ml til  $\leq 50.000$  kopier/ml. Ved *baseline*, i den samlede analyse, var den mediane patientalder 33 år, 15 % var kvinder, 32 % var ikke-hvide, 6 % havde infektion med hepatitis C og 9 % var CDC fase 3. Omtrent en tredjedel af patienterne var smittet med en hiv non-B-subtype; disse karakteristika var ens mellem behandlingsgrupper. Virologisk suppression (hiv-1 RNA  $< 50$  kopier/ml) i dolutegravir plus lamivudin-gruppen var non-inferior til dolutegravir plus TDF/FTC-gruppen efter 48 uger, som vist i tabel 6. Resultaterne af den samlede analyse var i overensstemmelse med de enkelte studier, hvor det primære endepunkt (proportionsforskel  $< 50$  kopier/ml plasma hiv-1 RNA i uge 48 baseret på Snapshot-algoritmen) blev opfyldt. Den justerede forskel var -2,6 % (95 % CI: -6,7; 1,5) for GEMINI-1 og -0,7 % (95 % CI: -4,3; 2,9) for GEMINI-2 med en forudbestemt non-inferioritetsmargin på 10 %.

**Tabel 6 Respons ( $< 50$  kopier/ml, Snapshot) i GEMINI 1 + 2, samlede data ved uge 48.**

	<b>Dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)</b>	<b>Dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)</b>
Alle patienter	655/716 (91)	669/717 (93)
	justeret forskel -1.7 % (CI95 -4,4; 1,1) <sup>a</sup>	
Som BL hiv-1 RNA		
$\leq 100.000$ kopier/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
$> 100.000$ kopier/ml	129/140 (92)	138/150 (92)
Som CD4+		
$\leq 200$ kopier/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
$> 200$ kopier/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
Som hiv-1 subtype		
B	424/467 (91)	452/488 (93)



Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound op til uge 48 <sup>b</sup>	6 (< 1)	4 (< 1)
Median ændring i CD4-tal fra <i>baseline</i> i uge 48, celler/mm <sup>3</sup>	224	217
<sup>a</sup> justeret for BL stratificeringsfaktorer: Plasma hiv-1 RNA ( $\leq 100.000$ celler/ml vs. $> 100.000$ celler/ml) og CD4+ celletal ( $\leq 200$ celler/mm <sup>3</sup> vs. $> 200$ celler/mm <sup>3</sup> ).		
<sup>b</sup> bekræftede plasma hiv-1 RNA-niveauer til $\geq 200$ kopier/ml efter tidligere bekræftet suppression til $< 200$ kopier/ml.		

Efter 96 uger og 144 uger i GEMINI-studierne var den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet for den justerede behandlingsforskel for andelen af personer med hiv-1 RNA  $< 50$  kopier/ml (Snapshot) større end non-inferioritetsmargin på -10 %, for de enkelte studier samt den samlede analyse, se tabel 7.

**Tabel 7 Virologiske resultater (Snapshot -algoritme) i GEMINI 1 + 2, samlede data i uge 96 og 144**

	GEMINI-1 og GEMINI-2 samlede data*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Uge 96		Uge 144	
<b>hiv-1 RNA <math>&lt; 50</math> kopier/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Behandlingsforskel<sup>†</sup></b> (95 % konfidensintervaller)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Virologisk non-respons</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Årsager</u>				
Data i vinduet, $\geq 50$ cps/ml	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %
Afbrudt, mangel på effekt	1 %	$< 1$ %	1 %	$< 1$ %
Afbrudt, andre årsager, $\geq 50$ cps/ml	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %	2 %
Ændring i ART	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %
<b>Ingen virologiske data i uge 96/uge 144 - vinduet</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Årsager</u>				
Afbrudt studie pga. bivirkninger eller død	3 %	3 %	4 %	4 %
Afbrudt studie af andre årsager	8 %	5 %	11 %	9 %
Tab ifm opfølgning	3 %	1 %	3 %	3 %
Trak samtykke tilbage	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokolafvigelse	1 %	1 %	2 %	1 %
Lægens beslutning	1 %	$< 1$ %	2 %	1 %
Manglende data i vinduet, i studiet	0 %	$< 1$ %	$< 1$ %	$< 1$ %
DTG=Dolutegravir				
* Resultaterne af den samlede analyse er i overensstemmelse med resultaterne fra de enkelte studier.				
<sup>†</sup> Baseret på CMH-statificeret analyse, der justerer for følgende baseline-stratificeringsfaktorer: Plasma hiv-1 RNA ( $\leq 100.000$ c/ml vs. $> 100.000$ c/ml) og CD4+ celletal ( $\leq 200$ celler/mm <sup>3</sup> vs. $> 200$ celler/mm <sup>3</sup> ).				
Samlede analyse var også stratificeret efter studiet. Vurderet vha en non-inferioritetsmargin på 10 %.				
N = Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe.				

Den gennemsnitlige stigning i antallet af CD4+ T-celler gennem uge 144 var 302 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus lamivudin-armen og 300 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin-armen.

*Behandlingsrelateret resistens hos tidligere ubehandlede patienter, svigtende behandling*

Gennem 96 uger i SPRING-2 og FLAMINGO-studiet og gennem 144 uger i SINGLE-studiet blev der ikke set tilfælde af behandlingsrelateret primær resistens over for integrase- eller NRTI-klassen i dolutegravir-armene. I sammenligningsgrupperne var den samme mangel på behandlingsrelateret resistens også tilfældet for patienter behandlet med darunavir/r i FLAMINGO. I SPRING-2, udviklede fire patienter i RAL-gruppen alvorlige NRTI-mutationer og en resistens over for raltegravir. I SINGLE udviklede seks patienter i EFV/TDF/FTC-gruppen mutationer forbundet med NNRTI-resistens og en udviklede en alvorlig NRTI-mutation. Der blev gennem 144 uger i GEMINI-1 og GEMINI-2-studierne ikke set nogen tilfælde af fremskreden resistens over for integrase- eller NRTI-klassen i hverken dolutegravir + 3TC eller komparator dolutegravir + TDF/FTC-armene.

*Patienter med tidligere behandlingssvigt, som ikke var blevet eksponeret for integrasehæmmere*

I det internationale, dobbeltblindede multicenterstudie SAILING (ING111762) blev 719 hiv-1-inficerede voksne, der tidligere havde fået antiretroviral behandling (ART), randomiseret og fik enten 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter én gang dagligt eller 400 mg raltegravir 2 gange dagligt med et af investigator udvalgt baggrundsregime, som bestod af op til 2 stoffer (med mindst ét fuldt aktivt stof). Ved *baseline* var patienternes medianalder 43 år, 32 % var kvinder, 50 % var ikke-hvide, 16 % var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus, og 46 % var CDC-klasse C. Alle patienter var resistente over for mindst to klasser af ART, og 49 % af personerne var resistente over for mindst tre klasser af ART ved *baseline*.

Udfaldene i uge 48 (herunder udfald efter nøgle-*baseline*-kovariater) i SAILING er vist i tabel 8.

**Tabel 8 Respons i SAILING efter 48 uger (Snapshot-algoritme, < 50 kopier/ml)**

	<b>50 mg dolutegravir én gang dagligt + BR N = 354 §</b>	<b>400 mg RAL to gange dagligt + BR N = 361 §</b>
<b>hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml</b>	71 %	64 %
Justeret behandlingsforskel‡	7,4 % (95 % CI: 0,7 %; 14,2 %)	
<b>Virologisk non-respons</b>	20 %	28 %
<b>hiv-1-RNA &lt; 50 kopier/ml ved <i>baseline</i> kovariater</b>		
<b>Virale belastning ved <i>baseline</i> (kopier/ml)</b>		
≤ 50.000 kopier/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50.000 kopier/ml	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
<b>Baseline-CD4+ (celler/ mm<sup>3</sup>)</b>		
< 50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 til < 200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 til < 350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥ 350	77/99 (78 %)	71/98 (73 %)
<b>Baggrundsregime</b>		
Score ifm. genotypisk følsomhed* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Score ifm. genotypisk følsomhed* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
<b>Brug af DRV i baggrundsregime</b>		
Ingen brug af DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
Brug af DRV med primære PI-mutationer	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
Brug af DRV uden primære PI-mutationer	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
<b>Køn</b>		
Mand	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Kvinde	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
<b>Race</b>		
Hvid	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andet	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
<b>Alder (år)</b>		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)

	50 mg dolutegravir én gang dagligt + BR N = 354 §	400 mg RAL to gange dagligt + BR N = 361 §
<b>hiv-undertype</b>		
Clade B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Clade C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Andre†	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Middelstigning i CD4+ T-celletallet (celler/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡Justeret for stratificeringsfaktorer ved <i>baseline</i> . § 4 personer blev ikke medtaget i effektanalysen på grund af dataintegritet på ét forsøgssted. *Scoren i forbindelse med genotypisk følsomhed (GSS) var defineret som det samlede antal ART'er i BR, over for hvilke en persons virale isolat viste følsomhed ved <i>baseline</i> baseret på tests for genotypisk resistens. †Andre clader omfattede: kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), alle andre < 10.		

I SAILING-studiet var den virologiske suppression (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) i Tivicay-armen (71 %) statistisk bedre end i raltegravir-armen (64 %) i uge 48 (p = 0,03).

Statistisk færre personer oplevede behandlingssvigt med integraseresistens, som opstod under behandlingen, på Tivicay (4/354, 1 %) end på raltegravir (17/361, 5 %) (p = 0,003) (se afsnittet 'Resistens *in vivo*' ovenfor for detaljer).

Patienter med tidligere behandlingssvigt, der inkluderede en integrasehæmmer (og integrasehæmmereresistens)

I det ublindede multicenterstudie VIKING-3 (ING112574) med en enkelt arm fik hiv-1-inficerede, ART-erfarne voksne med virologisk svigt og påvist nuværende eller historisk resistens over for raltegravir og/eller elvitegravir 50 mg Tivicay filmovertrukne tabletter to gange dagligt med det aktuelt svigtende baggrundsregime i 7 dage, men med optimeret baggrunds-ART fra dag 8. I studiet blev der inkluderet 183 patienter, hvor 133 havde INI-resistens ved screeningen, og 50 kun havde påvist historisk resistens (ikke ved screeningen). Raltegravir/elvitegravir var en del af det aktuelt svigtende regime hos 98 ud af de 183 patienter (en del af de tidligere svigtende behandlinger hos de øvrige). Ved *baseline* var patienternes medianalder 48 år, 23 % var kvinder, 29 % var ikke-hvide, og 20 % var co-inficeret med hepatitis B- og/eller C-virus. Median-*baseline*-CD4+ var 140 celler/mm<sup>3</sup>, medianvarigheden af tidligere ART var 14 år, og 56 % var CDC-klasse C. Personerne var resistente over for flere klasser af ART ved *baseline*: 79 % havde ≥ 2 større NRTI-mutationer, 75 % ≥ 1 større NNRTI-mutationer og 71 % ≥ 2 større PI-mutationer; 62 % havde non-R5-virus.

Middelændringen i forhold til *baseline* i hiv-RNA på dag 8 (primært endepunkt) var -1,4 log<sub>10</sub> kopier/ml (95 % CI -1,3 – -1,5 log<sub>10</sub>, p < 0,001). Respons var forbundet med INI-mutationsforløbet som vist i tabel 9.

**Tabel 9 Virologisk respons (dag 8) efter 7 dages funktionel monoterapi, hos patienter med RAL/EVG som del af nuværende svigtende regime, VIKING-3**

<i>Baseline</i> parametre	Dolutegravir 50 mg BID N = 88*		
	n	Gennemsnitlig (SD) plasma hiv-1 RNA log <sub>10</sub> c/ml	Median
Afledt IN mutationsgruppe ved <i>baseline</i> med igangværende RAL/EVG			
Primær mutation forskellig fra Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	- 1,59 (0,47)	- 1,64
Q148+1 sekundær mutation <sup>b</sup>	26	- 1,14 (0,61)	- 1,08
Q148+>2 sekundære mutationer <sup>b</sup>	14	- 0,75 (0,84)	- 0,45
* Ud af 98 på RAL/EVG som en del af nuværende svigtende behandling havde 88 målbare primære INI-			

mutationer ved *baseline* og et dag 8 plasma hiv-1 RNA-resultat til evaluering  
<sup>a</sup> Omfatter primær IN-resistens-mutationer N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.  
<sup>b</sup> Sekundære mutationer fra G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Hos patienter, der ikke havde en opdaget primær mutation ved *baseline* (N = 60) (f.eks. RAL/EVG ikke en del af nuværende svigtende behandling) var der en 1,63 log<sub>10</sub> reduktion i viralt load på dag 8.

Efter fasen med funktionel monoterapi havde personerne lejlighed til på ny at få optimeret deres baggrundsregime, når det var muligt. Den overordnede responsrate gennem 24 ugers behandling på 69 % (126/183) blev generelt opretholdt gennem 48 uger med 116/183 (63 %) af patienterne med hiv-1 RNA < 50 c/ml (ITT-E, Snapshot-algoritme). Ved eksklusion af patienter, der stoppede behandling pga. manglende effekt og dem med store afvigelser fra protokollen (ukorrekt dosering af dolutegravir, brug af forbudt anden medicin samtidig), dvs. "Virologisk Resultat (VR)-populationen", var den tilsvarende responsrate 75 % (120/161, uge 24) og 69 % (111/160, uge 48).

Responset var lavere, når Q148-mutationen var til stede ved *baseline*, og særligt ved tilstedeværelsen af ≥ 2 sekundære mutationer, tabel 10. Den samlede følsomhedsscore (OSS) i forbindelse med det optimerede baggrundsregime (OBR) havde ingen sammenhæng med uge 24-responset eller uge 48-responset.

**Tabel 10 Respons efter *baseline*-resistens, VIKING-3, VO-population (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml, Snapshot-algoritme)**

Udledt IN-mutationsgruppe	Uge 24 (N = 161)				Uge 48 (N = 160)	
	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Samlet	Samlet
Ingen primær IN-mutation <sup>1</sup>	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primær mutation forskellig fra Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundær mutation <sup>3</sup>	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 sekundære mutationer <sup>3</sup>	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

<sup>1</sup> Historisk eller fænotypisk påvisning af kun IN-resistens.  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.  
 OSS: kombineret genotypisk og fænotypisk resistens (Monogram Biosciences Net Assessment).

Medianændringen i CD4+ T-celletallet i forhold til *baseline* for VIKING-3, baseret på observerede data, var 61 celler/mm<sup>3</sup> ved uge 24 og 110 celler/mm<sup>3</sup> ved uge 48.

I det dobbeltblindede, placebokontrollerede studie VIKING-4 (ING116529) blev 30 hiv-1-inficerede, ART-erfarne voksne med primær genotypisk resistens over for INI'er ved screeningen randomiseret til at få enten 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter to gange dagligt eller placebo med det aktuelt svigtende regimen i 7 dage, og dette blev efterfulgt af en ublindt fase, hvor alle forsøgspersoner fik dolutegravir. Ved *baseline* var den mediane patientalder 49 år, 20 % var kvinder, 58 % ikke-hvide, og 23 % havde samtidig infektion med hepatitis B og/eller hepatitis C. Median CD4+-celletal ved *baseline* var 160 celler/mm<sup>3</sup>, medianvarighed af tidligere ART var 13 år, og 63 % var CDC-klasse C. Patienterne udviste resistens over for flere ART-klasser ved *baseline*: 80 % havde ≥2 større NRTI-mutationer, 73 % ≥1 større NNRTI-mutationer og 67 % ≥2 større PI mutationer; 83 % havde non-R5 virus. 16 ud af 30 patienter (53 %) havde virus med Q148-mutationen ved *baseline*. Det primære endepunkt på dag 8 viste, at 50 mg dolutegravir filmovertrukne tabletter to gange dagligt var bedre end placebo, med en justeret gennemsnitlig behandlingsforskel for ændringen i forhold til *baseline* i plasma-hiv-1-RNA på -1,2 log<sub>10</sub> kopier/ml (95 % CI -1,5 – -0,8 log<sub>10</sub> kopier/ml, p < 0,001). De

reaktioner, der blev set dag 8 i dette placebokontrollerede studie var fuldt i overensstemmelse med dem set i VIKING-3 (ikke placebokontrolleret), inkluderet pr. *baseline* integraseresistens-kategorier. Ved uge 48 havde 12 ud af 30 (40 %) patienter hiv-1-RNA < 50 kopier/ml (ITT-E, Snapshot-algoritme).

I en kombineret analyse af VIKING 3 og VIKING 4 (n=186, VO-population) var andelen af patienter med hiv-RNA < 50 kopier/ml ved uge 48 123 ud af 186 (66 %). Andelen af patienter med hiv-RNA < 50 kopier/ml var 96 ud af 126 (76 %) for patienter uden Q148-mutationen ved *baseline*, 22 ud af 41 (54 %) for patienter med Q148+1 mutation ved *baseline* og 5 ud af 19 (26 %) for patienter med Q148 + ≥2 sekundære mutationer.

### Pædiatrisk population

I et igangværende ublindt fase I/II-multicenterstudie af 48 ugers varighed (P1093/ING112578) blev de farmakokinetiske parametre, sikkerhed, tolerabilitet og virkning af dolutegravir efter dosering én gang dagligt, vurderet i kombinationsregimer hos hiv-1-inficerede spædbørn, børn og unge i alderen ≥4 uger til <18 år, hvoraf størstedelen var behandlingsfarne.

Virkningsresultaterne (tabel 11) omfatter deltagere, der fik de anbefalede doser én gang dagligt af enten dispergible tabletter eller filmovertrukne tabletter.

**Tabel 11 Antiviral og immunologisk aktivitet til og med uge 24 og uge 48 hos pædiatriske patienter**

	Uge 24 N=75		Uge 48 N=66	
	n/N	% (95 % CI)	n/N	% (95 % CI)
Andel af deltagere med hiv RNA <50 c/ml <sup>a, b</sup>	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Andel af deltagere med hiv RNA <400 c/ml <sup>b</sup>	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7;89,1)
	<b>Median (n)</b>	<b>(K1, K3)</b>	<b>Median (n)</b>	<b>(K1, K3)</b>
Ændring fra baseline i CD4+ celledetal (celler/mm <sup>3</sup> )	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Ændring fra baseline i CD4+ procent	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
K1, K3= henholdsvis første og tredje kvartil.				
<sup>a</sup> Resultater <200 c/ml fra hiv-1 RNA-testen med en nedre detektionsgrænse på 200 c/ml blev censureret til >50 c/ml i denne analyse				
<sup>b</sup> Der blev anvendt Snapshot-algoritme i analyserne				

Hos deltagere, der oplevede virologisk svigt, fik 5 ud af 36 integrasehæmmer-substitution G118R. Af disse fem fik 4 deltagere yderligere integraserelaterede substitutioner som følger: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. Der fandtes fænotypiske data for fire ud af 5 patienter, der havde udviklet G118R. Dolutegravir FC (foldændring sammenlignet med vildtype virus) for disse fire patienter lå mellem 6-25 gange).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Tivicay hos pædiatriske patienter i alderen 4 uger til under 6 år med hiv-infektion (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Der er ingen tilgængelige data om brugen af dolutegravir plus lamivudin som en to-stof behandling hos pædiatriske patienter.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Dolutegravirs farmakokinetik er omtrent den samme hos raske og hiv-inficerede personer. PK-variabiliteten af dolutegravir er lav til moderat. I fase I-studier hos raske personer lå inter-individ-

variabiliteten (CVb%) for AUC og  $C_{max}$  i intervallet ~20-40 % og  $C_t$  i intervallet 30-65 % på tværs af studierne. PK-variabiliteten af dolutegravir mellem individerne var højere hos hiv-inficerede personer end hos raske personer. Intra-individ-variabiliteten (CVw%) er lavere end inter-individ-variabiliteten.

Dispergible tabletter og filmovertrukne tabletter har ikke samme biotilgængelighed. Den relative biotilgængelighed for dispergible tabletter er ca. 1,6 gange højere sammenlignet med filmovertrukne tabletter. Således vil en 30 mg dolutegravirdosis, der administreres som seks 5 mg dispergible tabletter, have samme eksponering som en 50 mg dolutegravirdosis, der administreres som filmovertrukne tabletter. På samme måde giver en 25 mg dolutegravirdosis, der administreres som fem 5 mg dispergible tabletter, en eksponering, der kan sammenlignes med en 40 mg dolutegravirdosis, som administreres som fire 10 mg filmovertrukne tabletter.

### Absorption

Dolutegravir absorberes hurtigt efter oral administration, med en median  $T_{max}$  på 1-3 timer efter dosering for filmovertrukne tabletter eller dispergible tabletformuleringer.

Mad øgede omfanget og nedsatte hastigheden af absorption af dolutegravir. Dolutegravirs biotilgængelighed afhænger af måltidets indhold: måltider med lavt, moderat og højt fedtindhold øgede dolutegravirs  $AUC_{(0-\infty)}$  med henholdsvis 33 %, 41 % og 66 %, øgede  $C_{max}$  med henholdsvis 46 %, 52 % og 67 % og forlængede  $T_{max}$  til henholdsvis 3, 4 og 5 timer i forhold til 2 timer ved faste for den filmovertrukne tablet. Disse stigninger kan være klinisk relevante ved tilstedeværelse af resistens over for visse integrasehæmmere. Derfor anbefales det, at hiv-inficerede patienter med resistens over for integrasehæmmere tager Tivicay i forbindelse med et måltid (se pkt. 4.2). Der blev ikke udført nogen formelle fødeeffektstudier for dispergible tabletter. Baseret på tilgængelige data, forventes det dog ikke, at føde påvirker dispergible tabletter mere end filmovertrukne tabletter.

Den absolutte biotilgængelighed af dolutegravir er ikke klarlagt.

### Fordeling

Dolutegravir er i høj grad bundet (> 99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Det tilsyneladende fordelingsvolumen er 17 l til 20 l hos hiv-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse. Bindningen af dolutegravir til plasmaproteiner er uafhængig af dolutegravirs koncentration. Forholdet mellem den samlede koncentration af lægemiddelrelateret radioaktivitet i blod og plasma lå i gennemsnit fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal association af radioaktivitet med cellulære blodkomponenter. Den ubundne fraktion af dolutegravir i plasma øges ved lave niveauer af serumalbumin (< 35 g/l), som der er set hos personer med moderat nedsat leverfunktion.

Dolutegravir er til stede i cerebrospinalvæsken (CSF). Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir plus abacavir/lamivudin lå koncentrationen af dolutegravir i CSF i gennemsnit på 18 ng/ml (sammenligneligt med plasmakoncentrationen af ubundet dolutegravir, og over  $IC_{50}$ -værdien).

Dolutegravir er til stede i genitalorganerne hos kvinder og mænd. AUC i cervikalvæske, cervikalt væv og vaginal væv var 6-10 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved *steady state*. AUC i sæd var 7 %, og AUC i rektalt væv 17 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved *steady state*.

### Biotransformation

Dolutegravir metaboliseres primært ved glukuronidering via UGT1A1 og med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma; renal elimination af uomdannet aktivt stof er lav (< 1 % af dosis). 53 % af den samlede orale dosis udskilles uomdannet i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet aktivt stof eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. 32 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen og består af et etherglukuronid af

dolutegravir (18,9 % af den samlede dosis), en metabolit, der er dannet ved N-dealkylering (3,6 % af den samlede dosis), og en metabolit, der er dannet ved oxidation ved det benzylliske carbon (3,0 % af den samlede dosis).

### Lægemedelinteraktioner

*In vitro* har dolutegravir ikke direkte, eller kun svagt, vist hæmning ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) af enzymerne CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transporterne Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. Dolutegravir inducerede ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baseret på disse data forventes det ikke, at dolutegravir påvirker farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for vigtige enzymer eller transportere (se pkt. 4.5).

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

### Elimination

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den angivelige orale clearance (CL/F) er ca. 1 l/t hos hiv-1-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse.

### Linearitet/non-linearitet

Lineariteten af dolutegravirs farmakokinetik afhænger af dosis og formulering. Efter oral administration af filmovertrukne tabletformuleringer havde dolutegravir generelt en non-lineær farmakokinetik med mindre end dosisproportionale øgninger i plasmaeksposeringen fra 2-100 mg; øgningen i eksposeringen for dolutegravir synes dog at være dosisproportional fra 25 mg til 50 mg for den filmovertrukne tabletformulering. Med 50 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt var eksposeringen over 24 timer omkring fordoblet sammenlignet med 50 mg filmovertrukket tablet én gang dagligt.

### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I et randomiseret studie med forskellige doser blev der hos hiv-1-inficerede personer, som fik monoterapi med dolutegravir (ING111521), påvist hurtig og dosisafhængig antiviral aktivitet, med et gennemsnitligt fald i hiv-1-RNA på 2,5  $\log_{10}$  på dag 11 for dosen på 50 mg filmovertrukket tablet. Denne antivirale respons blev opretholdt i 3-4 dage efter administration af den sidste dosis hos gruppen, der fik 50 mg filmovertrukket tablet.

Farmakokinetisk/farmodynamisk modellering af de samlede data fra kliniske studier hos integraseresistente patienter antyder, at øgning af dosis fra 50 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt til 100 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt kan øge effektiviteten af dolutegravir hos patienter med integraseresistens og begrænsede behandlingsmuligheder som følge af fremskreden multiklasseresistens. Andelen af respondenter (hiv-1-RNA < 50 kopier/ml) ved uge 24 blev beregnet til at stige med omkring 4-18 % hos patienter med Q148 +  $\geq 2$  sekundære mutationer i G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Selvom disse simulerede resultater ikke er bekræftet i kliniske studier, kan denne dosis overvejes ved tilstedeværelse af Q148 +  $\geq 2$  sekundære mutationer i G140A/C/S, E138A/K/T, L74I hos patienter med generelt begrænsede behandlingsmuligheder som følge af fremskreden multiklasseresistens. Der findes ingen kliniske data vedrørende sikkerheden og virkningen af en dosis på 100 mg filmovertrukket tablet to gange dagligt. Samtidig behandling med atazanavir øger eksposeringen for dolutegravir betydeligt og bør ikke anvendes ved denne høje dosis, da sikkerheden ved den resulterende eksposering for dolutegravir ikke er fastlagt.

### Særlige patientpopulationer

#### *Børn*

Farmakokinetikken for dolutegravir filmovertrukne og dispergible tabletter administreret én gang

dagligt hos hiv-1-inficerede spædbørn, børn og unge i alderen  $\geq 4$  uger til  $< 18$  år blev evalueret i to igangværende studier (P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Steady state simuleret plasmaeksposering ved vægtbaserede doser administreret én gang dagligt er opsummeret i tabel 12.

**Tabel 12 Oversigt over simulerede dolutegravir farmakokinetiske parametre efter administration af vægtbaserede dolutegravir doser én gang dagligt til pædiatriske hiv-1-inficerede personer**

Vægtgruppe (kg)	Dolutegravir doseringsform <sup>a</sup>	Én daglig dosis (mg)	Farmakokinetisk parameter Geometrisk middeltal (90 % CI)		
			C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24t</sub> (µg*t/ml)	C <sub>24t</sub> (ng/ml)
3 til <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 til <10 <sup>b</sup>	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 til <10 <sup>c</sup>	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 til <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 til <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 to <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 to <30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 to <35	FCT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
$\geq 35$	FCT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
<b>Mål: Geometrisk middeltal</b>				<b>46 (37-134)</b>	<b>995 (697-2260)</b>
DT=dispergibel tablet FCT=filmovertrukket tablet a. Biotilgængeligheden af dolutegravir DT er ~1,6-gange dolutegravir FCT b. <6 måneder c. $\geq 6$ måneder					

Steady state simuleret plasmaeksposering ved alternative vægtbaserede doser to gange dagligt er opsummeret i tabel 13. I modsætning til dosering én gang dagligt er simulerede data for alternativ dosering to gange dagligt ikke bekræftet i kliniske forsøg.

**Tabel 13 Oversigt over simulerede dolutegravir farmakokinetiske parametre efter administration af dolutegravir ved alternative vægtbaserede doser to gange dagligt til pædiatriske hiv-1-inficerede personer**



Vægtgruppe (kg)	Dolutegravir doseringsform <sup>a</sup>	To gange dagligt (mg)	Farmakokinetiske parameter Geometrisk middeltal (90 % CI)		
			C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12t</sub> (µg*t/ml)	C <sub>12t</sub> (ng/ml)
6 to <10 <sup>b</sup>	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 to <10 <sup>c</sup>	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 to <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 to <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	396 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 to <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 to <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FCT	25	4,93 (2,5; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 to <35	FCT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

DT=dispergibel tablet  
FCT=filmovertrukket tablet  
d. Biotilgængeligheden af dolutegravir DT er ~1.6-gange dolutegravir FCT.  
e. <6 måneder  
f. ≥6 måneder

### Ældre

En farmakokinetisk populationsanalyse af dolutegravir, hvor der blev brugt data om hiv-1-inficerede voksne, viste, at der ikke var nogen klinisk relevant effekt af alder på eksponeringen for dolutegravir.

Mængden af farmakokinetiske data om anvendelse af dolutegravir til personer > 65 år er begrænset.

### Nedsat nyrefunktion

Renal clearance af uomdannet aktivt stof er en mindre vej til elimination af dolutegravir. Et studie af dolutegravirs farmakokinetik med én enkelt 50 mg dosis filmovertrukne tabletter blev udført hos personer med svært nedsat nyrefunktion (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) og svarede til kontroller for raske. Eksponeringen for dolutegravir blev reduceret med omkring 40 % hos personer med alvorligt nyresvigt. Mekanismen bag denne reduktion er ukendt. Det vurderes ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Tivicay er ikke blevet undersøgt hos patienter i dialysebehandling.

### *Nedsat leverfunktion*

Dolutegravir metaboliseres og elimineres primært af leveren. Én enkelt 50 mg dolutegravir dosis med filmovertrukne tabletter blev administreret til 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) og til 8 tilsvarende raske voksne kontroller. Mens den totale koncentration af dolutegravir i plasma var tilsvarende, blev en 1,5-2-gange øgning i ubundet eksponering for dolutegravir observeret hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske kontroller. Det vurderes ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Effekten af svært nedsat leverfunktion på farmakokinetikken af Tivicay er ikke blevet undersøgt.

### *Polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer*

Der er ingen tegn på, at almindelige polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ændrer dolutegravirs farmakokinetik i et klinisk betydningsfuldt omfang. I en metaanalyse, hvor der blev brugt farmakogenomiske prøver indsamlet i kliniske studier af raske personer, havde personer med genotyper, der medførte dårlig metabolisering af dolutegravir via UGT1A1 (n = 7), en 32 % lavere clearance af dolutegravir og et 46 % større AUC sammenlignet med personer med genotyper, der var forbundet med normal metabolisering via UGT1A1 (n = 41).

### *Køn*

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier af voksne, viste ingen klinisk relevant effekt af køn på eksponeringen for dolutegravir.

### *Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra fase IIb- og fase III-studier af voksne, viste ingen klinisk relevant effekt af race på eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken af dolutegravir efter oral administration af én enkeltdosis til japanske personer synes at svare til de parametre, der er observeret hos amerikanske personer.

### *Co-infektion med hepatitis B- eller C-virus*

Farmakokinetiske populationsanalyser tydede på, at co-infektion med hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Der findes en begrænset mængde data om personer, som er co-inficeret med hepatitis B-virus.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i test udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnavere. Dolutegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter.

Dolutegravir påvirkede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter ved doser op til 1.000 mg/kg/dag. 1.000 mg/kg/dag var den højeste dosis, der blev afprøvet (24 gange den humane kliniske eksponering ved to gange daglig dosering baseret på AUC).

I reproduktionstoksiske dyreforsøg blev det påvist, at dolutegravir passerede placenta.

Oral administration af dolutegravir til drægtige rotter i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-17 i drægtighedsperioden udløste ikke maternel toksicitet, udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (27 gange den humane kliniske eksponering ved to gange daglig dosering baseret på AUC). I et præ-/post-natalt udviklingsstudie hos rotter blev der observeret nedsat kropsvægt hos afkommet under dieperioden ved en maternel toksisk dosis (ca. 27 gange den humane eksponering ved den maksimalt anbefalede humane dosis).

Oral administration af dolutegravir til drægtige kaniner i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-18 i drægtighedsperioden udløste ikke udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (0,40 gange den humane kliniske eksponering ved to gange daglig dosering baseret på AUC). Hos kaniner blev der observeret

maternel toksicitet (nedsat fødeindtagelse, sparsom/ingen fæces/urin, hæmmet vægtøgning) ved 1.000 mg/kg (0,40 gange den humane kliniske eksponering ved to gange daglig dosering baseret på AUC).

I et toksicitetsstudie hos unge rotter resulterede administration af dolutegravir i to tilfælde af død i præ-afvænningsperioden ved en dosis på 75 mg/kg/dag. I løbet af præ-afvænningsperioden faldt den gennemsnitlige vægtøgning i denne gruppe, og nedgangen fortsatte igennem hele studiet hos hunner i post-afvænningsperioden. Den systemiske eksponering for dolutegravir ved denne dosis (baseret på AUC) var ~17 til 20 gange højere end hos mennesker ved den anbefalede pædiatriske eksponering. Der blev ikke identificeret nye målorganer hos unge sammenlignet med voksne. Ved en NOAEL-dosis på 2 mg/kg/dag var AUC-værdierne hos unge rotter på dag 13 postpartum ~3 til 6 gange højere end hos pædiatriske patienter med en vægt på 3 til <10 kg (i alderen 4 uger til >6 måneder).

Effekten af daglig behandling med højere doser af dolutegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (op til 26 uger) og hos aber (op til 38 uger). Den primære effekt af dolutegravir var gastrointestinal intolerance eller irritation hos rotter og aber ved doser, der medfører systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 21 og 0,82 gange den humane kliniske eksponering ved to gange daglig dosering baseret på AUC. Da gastrointestinal (GI) intolerance anses for at skyldes lokal administration af det aktive stof, er måleenhederne mg/kg eller mg/m<sup>2</sup> hensigtsmæssige i forbindelse med beskrivelse af sikkerhed for denne toksicitet. GI intolerance hos aber forekom ved 15 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/kg (baseret på et menneske på 50 kg) og ved 5 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/m<sup>2</sup> ved to gange daglig dosering.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne

Mannitol (E421)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon  
Natriumstivelsesglycolat  
Kolloid silica og mikrokrystallinsk cellulose  
Crospovidon  
Natriumstearylfumarat  
Calciumsulfatdihydrat  
Sucralose  
Jordbær-fløde-aroma

#### Tabletovertræk

Titandioxid (E171)  
Hypromellose  
Macrogol

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

#### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet. Tørremidlet må ikke indtages. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

#### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE (højdensitetspolyethylen)-beholdere lukket med børnesikret skruelåg af polypropylen, med en polyethylenbelagt induktionsforsegling. Beholderne indeholder 60 dispergible tabletter og et tørremiddel.

Et doseringsbæger og en oral sprøjte, begge fremstillet af polypropylen med enhedsangivelser, leveres sammen med pakken. Sprøjtens stempel er fremstillet af HDPE.

#### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Der findes udførlige anvisninger for dispersion af tabletten i indlægssedlen (se Trin for trin-brugsanvisning).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

### **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/892/007

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. januar 2014

Dato for seneste fornyelse: 21. september 2018

### **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Filmovertrukne tabletter:

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

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

5 mg dispergible tabletter:

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON 10 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 10 mg filmovertrukne tabletter  
dolutegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 10 mg dolutegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt lukket. Fjern ikke tørremidlet. Tørremidlet må ikke indtages.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tivicay 10 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER 10 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 10 mg tabletter  
dolutegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 10 mg dolutegravir

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt lukket. Fjern ikke tørremidlet. Tørremidlet må ikke indtages.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON 25 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 25 mg filmovertrukne tabletter  
dolutegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 25 mg dolutegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tivicay 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER 25 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 25 mg tabletter  
dolutegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 25 mg dolutegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON 50 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 50 mg filmovertrukne tabletter  
dolutegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 50 mg dolutegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tivicay 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER 50 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 50 mg tabletter  
dolutegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
90 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****YDRE KARTON 5 mg dispergible tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 5 mg dispergible tabletter  
dolutegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver dispergibel tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 5 mg dolutegravir.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 dispergible tabletter

Denne pakning indeholder et doseringsbæger og en oral sprøjte

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet. Tørremidlet må ikke indtages.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/892/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

tivicay 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BEHOLDER 5 mg dispergible tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tivicay 5 mg dispergible tabletter  
dolutegravir

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver dispergibel tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 5 mg dolutegravir

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 dispergible tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.  
Hold beholderen tæt lukket.  
Fjern ikke tørremidlet. Tørremidlet må ikke indtages.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/13/892/007

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Tivicay 10 mg filmoverttrukne tabletter**  
**Tivicay 25 mg filmoverttrukne tabletter**  
**Tivicay 50 mg filmoverttrukne tabletter**  
dolutegravir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du (eller dit barn, hvis barnet er patienten) begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt (eller dit barn, hvis barnet er patienten). Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tivicay
3. Sådan skal du tage Tivicay
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Tivicay indeholder det aktive stof dolutegravir. Dolutegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere (INI'er)*.

Tivicay anvendes til behandling af **hiv (humant immundefektvirus)-infektion** hos voksne, unge og børn fra 6 år og derover, som vejer mindst 14 kg.

Tivicay helbreder ikke hiv-infektion, men det nedsætter mængden af virus i kroppen og holder antallet på et lavt niveau. På grund af dette øger Tivicay også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Behandlingen med Tivicay virker ikke ens på alle. Lægen vil holde øje med, hvor effektiv din behandling er.

Tivicay anvendes altid i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (*kombinationsbehandling*). For at kontrollere din hiv-infektion og for at forhindre din sygdom i at blive værre, skal du blive ved med at tage alle dine lægemidler, medmindre lægen foreskriver andet.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tivicay

##### Tag ikke Tivicay

- hvis du (eller dit barn, hvis barnet er patienten) er allergisk over for dolutegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tivicay (angivet i punkt 6)
  - hvis du (eller dit barn) tager et andet lægemiddel, der kaldes fampridin (også kendt som dalfampridin; anvendt til multipel sklerose)
- Fortæl lægen, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig (eller dit barn).

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektion, får andre tilstande, der kan være alvorlige. Disse tilstande omfatter:

- symptomer på infektion og betændelse
- ledsmerter, stive led og knogleproblemer.

Det er nødvendigt, at du har kendskab til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du (eller dit barn, hvis barnet er patienten) tager Tivicay.

→ **Læs oplysningerne under punkt 4 i denne indlægsseddel.**

### Børn

Børn under 6 år, som vejer under 14 kg, eller som har hiv-infektion, der er resistent (modstandsdygtig) over for andre lægemidler af samme type som Tivicay, må ikke få denne medicin. Tivicay filmovertrukne tabletter er endnu ikke blevet undersøgt hos børn under 6 år og børn, som vejer under 14 kg.

Børn skal **overholde planlagte lægebesøg** (se ”Brug til børn og unge” i punkt 3 for at få flere oplysninger).

### Brug af anden medicin sammen med Tivicay

Fortæl altid lægen, hvis du (eller dit barn) tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

**Tag ikke Tivicay** sammen med følgende lægemiddel:

- fampridin (også kendt som dalfampridin, anvendt til **multipel sklerose**).

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Tivicay eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Tivicay kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

**Fortæl lægen**, hvis du (eller dit barn) tager nogle af lægemidlerne, der står på følgende liste:

- metformin, til behandling af **diabetes** (sukkersyge).
- lægemidler kaldet **antacida (syreneutraliserende lægemidler)**, til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand**. **Tag ikke et antacida**, i 6 timer før du tager Tivicay, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Tivicay. (Se også punkt 3).
- calciumtilskud, jerntilskud og multivitaminer. **Tag ikke calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer** i 6 timer før du tager Tivicay, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Tivicay (se også punkt 3).
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, til behandling af **hiv-infektion**.
- rifampicin, til behandling af tuberkulose (TB) og andre **bakterieinfektioner**.
- phenytoin og phenobarbital, til behandling af **epilepsi**.
- oxcarbamazepin og carbamazepin, til behandling af **epilepsi** eller **bipolar lidelse** (sindslidelse).
- **Perikon** (*hypericum perforatum*), som er et naturpræparat til behandling af **depression**.

→ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du (eller dit barn) tager nogle af disse lægemidler. Lægen vil beslutte, om din dosis skal ændres, eller om du har brug for flere kontroller.

### Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid:

→ **Tal med din læge** om fordele og risici ved at tage Tivicay.

Hvis du tager Tivicay på det tidspunkt, hvor du bliver gravid eller i de første seks uger af graviditeten, kan det øge risikoen for en type fødselsdefekt, kaldet neuralrørsdefekt, såsom rygmarvsbrok (misdannet rygmarv).

Hvis du kan blive gravid, mens du får Tivicay:

→ **Tal med din læge** og diskuter, om der er behov for prævention, såsom kondom eller p-piller.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil gennemgå din behandling. Stop ikke med at tage Tivicay uden at konsultere din læge, da det kan skade dig og dit ufødte barn.

### **Amning**

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstofferne i Tivicay kan overføres til din modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Tivicay kan gøre dig svimmel og give andre bivirkninger, som gør dig mindre opmærksom.

→ **Du må ikke føre motorkøretøjer og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

**Tivicay indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet**, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Tivicay**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- **Den sædvanlige dosis** er 50 mg **én gang dagligt**.
- Hvis du tager visse **andre lægemidler** er dosis 50 mg **2 gange dagligt**.
- **Ved hiv, der er resistent** over for andre lægemidler af samme type som Tivicay, er den sædvanlige dosis 50 mg **2 gange dagligt**.

Lægen vil afgøre, hvilken dosis Tivicay, der er den rigtige til dig.

Synk tabletten eller tabletterne med væske.

Tivicay kan tages **med eller uden mad**. Når Tivicay tages 2 gange dagligt, kan lægen anbefale dig at tage det med mad.

Tivicay findes også som **dispergible tabletter**. Filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter er ikke det samme, og du må derfor **ikke skifte** mellem filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter uden først at tale med lægen.

### **Brug til børn og unge**

- **Børns dosis** af Tivicay skal justeres, efterhånden som de bliver ældre eller tager på i vægt.  
→ Det er derfor vigtigt, at børn **overholder planlagte lægebesøg**.
- Børn og unge, som vejer mindst 20 kg, kan tage den samme dosis som voksne på 50 mg én gang dagligt eller 25 mg to gange dagligt. Din læge vil beslutte, hvordan Tivicay bør gives.
- Hos børn fra 6 år op til 12 år vil lægen afgøre, hvilken dosis af Tivicay der er den rigtige i forhold til barnets vægt.
- For at mindske risikoen for kvælning må børn **ikke synke mere end én tablet ad gangen**.

- Tivicay bør **ikke** anvendes til børn og unge med **hiv-infektion, der er resistent** over for andre lægemidler af samme type som Tivicay.

#### **Antacida (syreneutraliserende lægemidler)**

Antacida, der anvendes til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand**, kan modvirke optagelsen af Tivicay i kroppen og gøre det mindre effektivt.

**Tag ikke et antacida**, i 6 timer før du tager Tivicay, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Tivicay. Andre syreneutraliserende lægemidler som ranitidin og omeprazol kan tages på samme tidspunkt som Tivicay.

→ Tal med lægen for at få yderligere råd til, hvordan du skal tage syreneutraliserende lægemidler sammen med Tivicay.

#### **Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer**

Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer kan modvirke optagelsen af Tivicay i kroppen og gøre det mindre effektivt.

**Tag ikke** tilskud af kalk (calcium) eller jern eller multivitamin i 6 timer før du tager Tivicay, og i mindst 2 timer efter, at du har taget Tivicay.

→ Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer sammen med Tivicay.

#### **Hvis du har taget for meget Tivicay**

**Kontakt lægen eller apotekspersonalet**, hvis du (eller dit barn) har taget mere Tivicay, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet. Tag Tivicay-pakningen med, hvis det er muligt.

#### **Hvis du har glemt at tage Tivicay**

Hvis du (eller dit barn) glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis din næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal du dog springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt herefter behandlingen som før.

→ **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

#### **Du må ikke stoppe med at tage Tivicay, medmindre lægen foreskriver det.**

Tag Tivicay så længe, som lægen anbefaler. Du må ikke stoppe med at tage Tivicay, medmindre lægen foreskriver det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Allergiske reaktioner**

Disse er "ikke almindelige" hos personer, der tager Tivicay. Tegnene omfatter:

- hududslæt
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), hvilket giver vejrtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

→ **Gå til lægen straks**. Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser af din lever, dine nyrer eller dit blod, og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Tivicay.

#### **Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer**:

- hovedpine

- diarré
- kvalme.

### Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer:**

- udslæt
- kløe
- opkastning
- mavesmerter
- ubehag i maven
- vægtøgning
- søvnløshed
- svimmelhed
- unormale drømme
- depression (følelse af dyb bedrøvelse eller af at være værdiløs)
- angst
- manglende energi (*træthed*)
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- øget niveau af leverenzzymer
- øget niveau af enzymer, der dannes i musklerne (*kreatinkinase*).

### Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer:**

- leverbetændelse (hepatitis)
- selvmordsforsøg\*
- selvmordstanker\*
- panikanfald
- smerter i led
- muskelsmerter.

*\*særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer.*

### Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer:**

- leversvigt (tegn kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene eller usædvanlig mørk urin)
- stigning i bilirubin (en test af leverfunktionen) i dit blod
- selvmord (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer).

→ **Fortæl det omgående til lægen**, hvis du oplever psykiske problemer (se også andre psykiske problemer ovenfor).

### Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Sådanne infektioner kan have været 'stille' og ikke opdaget af det svage immunsystem inden behandlingen blev startet. Efter start af behandlingen bliver immunforsvaret stærkere og kan bekæmpe infektioner, hvilket kan give symptomer som infektion eller betændelse. Symptomer involverer som regel **feber**, samt nogle af følgende:

- hovedpine
- mavepine
- vejrtrækningsbesvær.

I sjældne tilfælde kan immunsystemet, efterhånden som det bliver stærkere, også angribe raskt kropsvæv (*autoimmune forstyrrelser*). Symptomerne på autoimmune forstyrrelser kan udvikle sig mange måneder efter, at du er startet med at tage medicin til behandling af din hiv-infektion.

Symptomerne kan omfatte:

- hjertebanken (hurtig eller uregelmæssig puls) eller rysten
- hyperaktivitet (udtalt rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænderne og fødderne og efterfølgende bevæger sig ind mod kropsstammen.

**Hvis du (eller dit barn) får nogle symptomer på infektion og betændelse, eller hvis du bemærker nogen af ovennævnte symptomer:**

→ **Fortæl det omgående til lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har foreskrevet det.

### **Ledsmerter, stive led og knogleproblemer**

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv-infektion, udvikler en tilstand, der kaldes *osteonekrose*. Denne tilstand medfører, at dele af knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Man har større risiko for at få denne tilstand:

- hvis man har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis man også tager en form for antiinflammatorisk (betændelsesdæmpende) medicin, der kaldes kortikosteroider
- hvis man drikker alkohol
- hvis ens immunforsvar er meget svækket
- hvis man er overvægtig.

**Symptomerne på osteonekrose omfatter:**

- stive led
- ømhed og smerter i leddene (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker nogen af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

### **Virkning på vægt, blodlipid og blodglukose**

Under behandling af hiv kan der ske en stigning i vægt og i niveauer af blodlipider og glukose. Dette er delvist knyttet til genoprettet sundhed og livsstil og undertiden til selve hiv-medicinen. Din læge vil teste for disse ændringer.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og tabletkholderen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

### Tivicay 10 mg filmovertukne tabletter

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet. Tørremidlet må ikke indtages. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

### Tivicay 25 mg og 50 mg filmovertrukne tabletter

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Tivicay indeholder:**

- Aktivt stof: dolutegravir. Hver tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 10 mg, 25 mg eller 50 mg dolutegravir.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), mikrokrystallinsk cellulose, povidon, natriumstivelsesglycolat, natriumstearylfumarat, poly(vinylalkohol) - delvist hydrolyseret, titandioxid (E171), macrogol, talcum og for 25 mg og 50 mg tabletterne, gult jernoxid (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Tivicay 10 mg filmovertrukne tabletter er hvide, runde, bikonvekse tabletter mærket med 'SV 572' på den ene side og '10' på den anden. Beholderen indeholder et tørremiddel for at mindske fugtindholdet. Tørremidlet skal forblive i beholderen efter åbning, det må ikke fjernes.

Tivicay 25 mg filmovertrukne tabletter er svagt gule, runde, bikonvekse tabletter mærket med 'SV 572' på den ene side og '25' på den anden.

Tivicay 50 mg filmovertrukne tabletter er gule, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter mærket med koden 'SV 572' på den ene side og '50' på den anden.

De filmovertrukne tabletter fås i pakninger med 30 eller 90 tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

#### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

#### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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



**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κόπος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA  
Tel: + 351 21 094 08 01  
vii.vi.pt@viihealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Tivicay 5 mg dispergible tabletter dolutegravir

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du (eller dit barn, hvis barnet er patienten) begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt (eller dit barn, hvis barnet er patienten). Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tivicay
3. Sådan skal du tage Tivicay
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Trin for trin-brugsanvisning indgår også.

#### 1. Virkning og anvendelse

Tivicay indeholder det aktive stof dolutegravir. Dolutegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere (INI'er)*.

Tivicay anvendes til behandling af **hiv (humant immundefektvirus)-infektion** hos voksne, unge og børn fra mindst 4 uger eller derover, og som vejer mindst 3 kg.

Tivicay helbreder ikke hiv-infektion, men det nedsætter mængden af virus i kroppen og holder antallet på et lavt niveau. På grund af dette øger Tivicay også antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Behandlingen med Tivicay virker ikke ens på alle. Lægen vil holde øje med, hvor effektiv din behandling er.

Tivicay anvendes altid i kombination med andre antiretrovirale lægemidler (*kombinationsbehandling*). For at kontrollere din hiv-infektion og for at forhindre din sygdom i at blive værre, skal du blive ved med at tage alle dine lægemidler, medmindre lægen foreskriver andet.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Tivicay

##### Tag ikke Tivicay

- hvis du (eller dit barn, hvis barnet er patienten) er allergisk over for dolutegravir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Tivicay (angivet i punkt 6)
  - hvis du (eller dit barn) tager et andet lægemiddel, der kaldes fampridin (også kendt som dalfampridin; anvendt til multipel sklerose)
- Fortæl lægen, hvis du tror, at noget af ovenstående gælder for dig (eller dit barn).

## Advarsler og forsigtighedsregler

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager lægemidler mod hiv-infektion, får andre tilstande, der kan være alvorlige. Disse tilstande omfatter:

- symptomer på infektion og betændelse
- ledsmerter, stive led og knogleproblemer.

Det er nødvendigt, at du har kendskab til vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du (eller dit barn, hvis barnet er patienten) tager Tivicay.

→ Læs oplysningerne under punkt 4 i denne indlægsseddel.

## Børn

Børn under 4 uger, som vejer under 3 kg, eller som har hiv-infektion, der er resistent (modstandsdygtig) over for andre lægemidler af samme type som Tivicay, må ikke få denne medicin. Tivicay dispergible tabletter er endnu ikke blevet undersøgt hos børn under 4 uger og børn, som vejer under 3 kg

Børn skal overholde planlagte lægebesøg (se ”Brug til børn og unge” i punkt 3 for at få flere oplysninger).

## Brug af anden medicin sammen med Tivicay

Fortæl altid lægen, hvis du (eller dit barn) tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

**Tag ikke Tivicay** sammen med følgende lægemiddel:

- fampridin (også kendt som dalfampridin, anvendt til **multipel sklerose**).

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Tivicay eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Tivicay kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

**Fortæl lægen**, hvis du (eller dit barn) tager nogle af lægemidlerne, der står på følgende liste:

- metformin, til behandling af **diabetes** (sukkersyge).
  - lægemidler kaldet **antacida (syreneutraliserende lægemidler)**, til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand**. **Tag ikke et antacida**, i 6 timer før du tager Tivicay, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Tivicay. (Se også punkt 3).
  - calciumtilskud, jerntilskud og multivitaminer. **Tag ikke calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer** i 6 timer før du tager Tivicay, eller i mindst 2 timer efter, at du har taget Tivicay (se også punkt 3).
  - etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, til behandling af **hiv-infektion**.
  - rifampicin, til behandling af tuberkulose (TB) og andre **bakterieinfektioner**.
  - phenytoin og phenobarbital, til behandling af **epilepsi**.
  - oxcarbamazepin og carbamazepin, til behandling af **epilepsi** eller **bipolar lidelse** (sindslidelse).
  - **Perikon** (*hypericum perforatum*), som er et naturpræparat til behandling af **depression**.
- **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du (eller dit barn) tager nogle af disse lægemidler. Lægen vil beslutte, om din dosis skal ændres, eller om du har brug for flere kontroller.

## Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid:

→ **Tal med din læge** om fordele og risici ved at tage Tivicay.

Hvis du tager Tivicay på det tidspunkt, hvor du bliver gravid eller i de første seks uger af graviditeten, kan det øge risikoen for en type fødselsdefekt, kaldet neuralrørsdefekt, såsom rygmarksbrok (misdannet rygmarv).

Hvis du kan blive gravid, mens du får Tivicay:

→ **Tal med din læge** og diskuter, om der er behov for prævention, såsom kondom eller p-piller.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid eller planlægger at blive gravid. Din læge vil gennemgå din behandling. Stop ikke med at tage Tivicay uden at konsultere din læge, da det kan skade dig og dit ufødte barn.

### **Amning**

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstofferne i Tivicay kan overføres til din modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Tivicay kan gøre dig svimmel og give andre bivirkninger, som gør dig mindre opmærksom.

→ **Du må ikke føre motorkøretøjer og betjene maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

**Tivicay indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet**, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Tivicay**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Voksne**

- **Den sædvanlige dosis** er 30 mg (indtaget som seks 5 mg dispergible tabletter) **én gang dagligt**.
- Hvis du tager **visse andre lægemidler** er dosis 30 mg (indtaget som seks 5 mg dispergible tabletter) **2 gange dagligt**.
- **Ved hiv, der er resistent** over for andre lægemidler af samme type som Tivicay, er den sædvanlige dosis 30 mg (indtaget som seks 5 mg dispergible tabletter) **2 gange dagligt**.

Lægen vil afgøre, hvilken dosis Tivicay, der er den rigtige til dig.

### **Brug til børn og unge**

- **Børns dosis** af Tivicay skal justeres, efterhånden som de bliver ældre eller tager på i vægt.
- Det er derfor vigtigt, at børn **overholder planlagte lægebesøg**.
- Børn og unge, som vejer mindst 20 kg, kan tage den samme dosis som voksne på 30 mg én gang dagligt eller 15 mg to gange dagligt. Din læge vil beslutte, hvordan Tivicay bør gives.
  - Hos børn fra mindst 4 uger, som vejer mellem 3 og 20 kg, vil lægen afgøre, hvilken dosis af Tivicay der er den rigtige i forhold til barnets vægt og alder.
  - Hvis tabletterne synkes hele sammen med vand, må børn **ikke synke mere end én tablet ad gangen** for at mindske risikoen for kvælning.
  - Tivicay bør **ikke** anvendes til børn og unge med **hiv-infektion, der er resistent** over for andre lægemidler af samme type som Tivicay.

### **Sådan tages de dispergible tabletter**

- De dispergible tabletter kan opløses i drikkevand eller synkes hele sammen med drikkevand. Ved opløsning afhænger mængden af vand af det foreskrevne antal tabletter. Tabletten eller tabletterne skal være helt opløst, inden de synkes.

**Se den separate brugsanvisning** for, hvordan tabletterne skal opløses og gives ved hjælp af doseringsbægeret og den orale sprøjte, der medfølger i pakken.

- Tabletterne må **ikke** tygges, skæres over eller knuses.
- Tivicay kan tages **med eller uden mad**. Når Tivicay tages 2 gange dagligt, kan lægen anbefale dig at tage det med mad.

Tivicay findes også som **filmovertrukne tabletter**. Filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter er ikke det samme, og du må derfor **ikke skifte** mellem filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter uden først at tale med lægen.

#### **Antacida (syreneutraliserende lægemidler)**

Antacida, der anvendes til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand**, kan modvirke optagelsen af Tivicay i kroppen og gøre det mindre effektivt.

**Tag ikke et antacida**, i 6 timer før du tager Tivicay, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Tivicay. Andre syreneutraliserende lægemidler som ranitidin og omeprazol kan tages på samme tidspunkt som Tivicay.

→ Tal med lægen for at få yderligere råd til, hvordan du skal tage syreneutraliserende lægemidler sammen med Tivicay.

#### **Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer**

Calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer kan modvirke optagelsen af Tivicay i kroppen og gøre det mindre effektivt.

**Tag ikke** tilskud af kalk (calcium) eller jern eller multivitamin i 6 timer før du tager Tivicay, og i mindst 2 timer efter, at du har taget Tivicay.

→ Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage calciumtilskud, jerntilskud eller multivitaminer sammen med Tivicay.

#### **Hvis du har taget for meget Tivicay**

**Kontakt lægen eller apotekspersonalet**, hvis du (eller dit barn) har taget mere Tivicay, end der står i denne information, eller mere end lægen har foreskrevet. Tag Tivicay-pakningen med, hvis det er muligt.

#### **Hvis du har glemt at tage Tivicay**

Hvis du (eller dit barn) glemmer en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis din næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal du dog springe den glemte dosis over og tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt herefter behandlingen som før.

**Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

#### **Du må ikke stoppe med at tage Tivicay, medmindre lægen foreskriver det.**

Tag Tivicay så længe, som lægen anbefaler. Du må ikke stoppe med at tage Tivicay, medmindre lægen foreskriver det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

#### **Allergiske reaktioner**

Disse er "ikke almindelige" hos personer, der tager Tivicay. Tegnene omfatter:

- hududslæt
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), hvilket giver vejrtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

→ **Gå til lægen straks.** Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser af din lever, dine nyrer eller dit blod, og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Tivicay.

### Meget almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 personer:**

- hovedpine
- diarré
- kvalme.

### Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10 personer:**

- udslæt
- kløe
- opkastning
- mavesmerter
- ubehag i maven
- vægtøgning
- søvnløshed
- svimmelhed
- unormale drømme
- depression (følelse af dyb bedrøvelse eller af at være værdiløs)
- angst
- manglende energi (*træthed*)
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- øget niveau af leverenzymmer
- øget niveau af enzymer, der dannes i musklerne (*kreatinkinase*).

### Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100 personer:**

- leverbetændelse (hepatitis)
- selvmordsforsøg\*
- selvmordstanker\*
- panikanfald
- smerter i led
- muskelsmerter.

*\*særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer.*

### Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 personer:**

- leversvigt (tegn kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene eller usædvanlig mørk urin)
- stigning i bilirubin (en test af leverfunktionen) i dit blod
- selvmord (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer).

→ **Fortæl det omgående til lægen,** hvis du oplever psykiske problemer (se også andre psykiske problemer ovenfor).

### Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion (aids) har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (*opportunistiske infektioner*). Sådanne infektioner kan have været 'stille' og ikke opdaget af det svage immunsystem inden behandlingen blev startet. Efter start af behandlingen bliver immunforsvaret stærkere og kan bekæmpe infektioner, hvilket kan give symptomer som infektion eller betændelse. Symptomer involverer som regel **feber**, samt nogle af følgende:

- hovedpine

- mavepine
- vejrtrækningsbesvær.

I sjældne tilfælde kan immunsystemet, efterhånden som det bliver stærkere, også angribe raskt kropsvæv (*autoimmune forstyrrelser*). Symptomerne på autoimmune forstyrrelser kan udvikle sig mange måneder efter, at du er startet med at tage medicin til behandling af din hiv-infektion.

Symptomerne kan omfatte:

- hjertebanken (hurtig eller uregelmæssig puls) eller rysten
- hyperaktivitet (udtalt rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænderne og fødderne og efterfølgende bevæger sig ind mod kropsstammen.

**Hvis du (eller dit barn) får nogle symptomer på infektion og betændelse, eller hvis du bemærker nogen af ovennævnte symptomer:**

→ **Fortæl det omgående til lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har foreskrevet det.

### **Ledsmerter, stive led og knogleproblemer**

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv-infektion, udvikler en tilstand, der kaldes *osteonekrose*. Denne tilstand medfører, at dele af knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Man har større risiko for at få denne tilstand:

- hvis man har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis man også tager en form for antiinflammatorisk (betændelsesdæmpende) medicin, der kaldes kortikosteroider
- hvis man drikker alkohol
- hvis ens immunforsvar er meget svækket
- hvis man er overvægtig.

**Symptomerne på osteonekrose omfatter:**

- stive led
- ømhed og smerter i leddene (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker nogen af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

### **Virkning på vægt, blodlipid og blodglukose**

Under behandling af hiv kan der ske en stigning i vægt og i niveauer af blodlipider og glukose. Dette er delvist knyttet til genoprettet sundhed og livsstil og undertiden til selve hiv-medicinen. Din læge vil teste for disse ændringer.

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.



## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og tabletkholderen efter EXP.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold beholderen tæt tillukket. Fjern ikke tørremidlet. Tørremidlet må ikke indtages. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Tivicay indeholder:

- Aktivt stof: dolutegravir. Hver tablet indeholder dolutegravirium svarende til 5 mg dolutegravir.
- Øvrige indholdsstoffer: mannitol (E421), mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon, natriumstivelsesglycolat, kolloid silica og mikrokrySTALLINSK cellulose, crospovidon, natriumstearyl fumarat, calciumsulfatdihydrat, sucralose, jordbær-fløde-aroma, titandioxid (E171), hypromellose og macrogol.

### Udseende og pakningsstørrelser

Tivicay 5 mg dispergible tabletter er hvide, runde, bikonvekse tabletter mærket med 'SV H7S' på den ene side og '5' på den anden. Beholderen indeholder et tørremiddel for at mindske fugtindholdet. Tørremidlet skal forblive i beholderen efter åbning – det må ikke fjernes.

De dispergible tabletter fås i beholdere med 60 tabletter.

Der medfølger et doseringsbæger og en oral sprøjte i pakningen.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Holland

### Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### България

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00  
firmapost@gsk.no

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV.  
Tel: + 38680688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**  
ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

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

**Latvija**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.**

#### **Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

## Trin for trin-brugsanvisning

Læs denne brugsanvisning, før du giver en dosis medicin.

Følg disse trin, og brug rent drikkevand til at klargøre og give en dosis til et spædbarn eller barn, som ikke kan synke tabletterne.

### Vigtig information

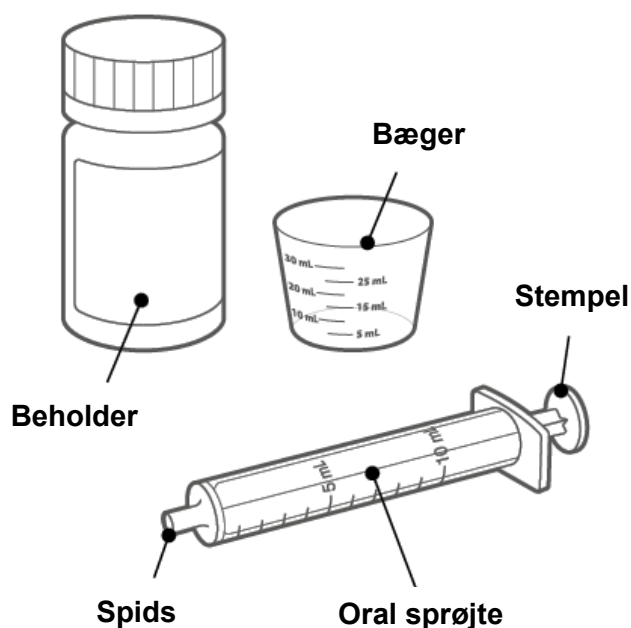
Giv altid dette lægemiddel nøjagtigt som lægen har foreskrevet. Tal med lægen, hvis du er i tvivl.

Tabletterne må **ikke** tygges, skæres over eller knuses.

Hvis du glemmer en dosis, skal du give den, så snart du kommer i tanke om det. Hvis den næste dosis skal gives inden for 4 timer, skal du dog springe den glemte dosis over og give den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt herefter behandlingen som før. Giv ikke 2 doser på samme tid og giv ikke mere, end lægen har foreskrevet.

Hvis du giver for meget medicin, skal du søge lægehjælp straks.

Hvis dit barn er i stand til og foretrækker at synke tabletterne, kan du springe de følgende trin over.



### Pakningen indeholder:

- En beholder med 60 tabletter.
- Doseringssæt:
  - **Bæger:** Brug dette til at klargøre og give medicinen til **børn**.
  - **Oral sprøjte:** Brug den til at give medicinen til **spædbørn**.

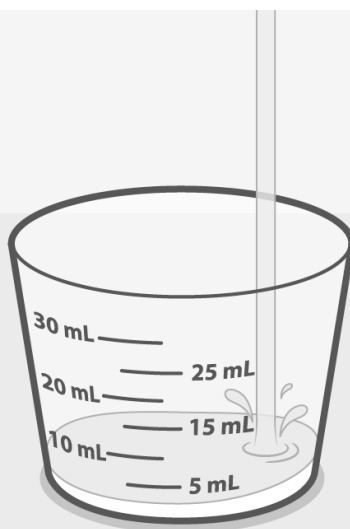
### Du får også brug for:

- Rent drikkevand.

## Klargøring

### 1. Hæld vand op

Vejledning til vandmængde						
Antal tabletter	1	2	3	4	5	6
Vandmængde	5 ml			10 ml		

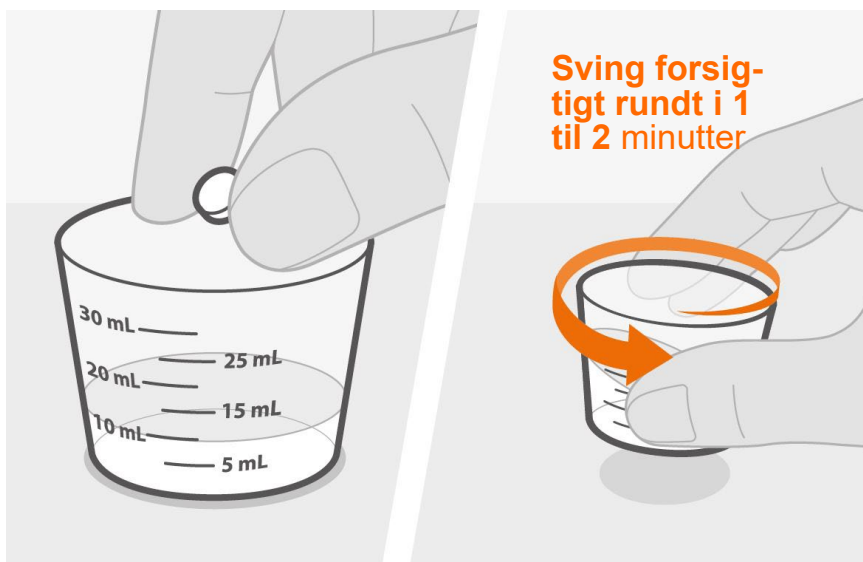


- Hæld rent drikkevand i bægeret.  
Vejledningen til vandmængde ovenfor viser den vandmængde, der kræves til den foreskrevne dosis.

**Brug kun drikkevand.**

**Brug ikke andre drikke eller mad til at klargøre dosen.**

### 2. Klargør medicinen



- Tilsæt det foreskrevne antal tabletter til vandet.
- Sving forsigtigt bægeret rundt i 1 til 2 minutter for at opløse tabletten eller tabletterne. Medicinen bliver uklar. Pas på ikke at spilde noget af medicinen.
- Kontrollér, at medicinen er klar til brug. Hvis der er klumper af tabletter, svinges bægeret, til de er forsvundet.

Hvis du spilder medicin, skal du tørre det op.

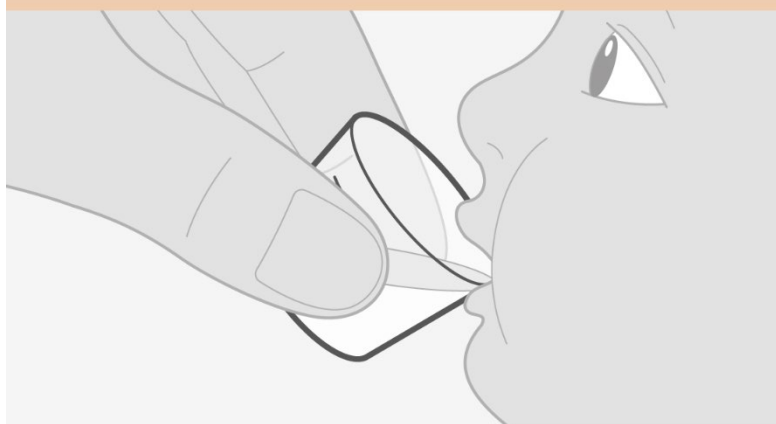
Kassér resten af den klargjorte medicin, og lav en ny dosis.

**Du skal give medicindosen senest 30 minutter efter, at du har klargjort dosen.** Hvis der er gået mere end 30 minutter, skal du hælde dosen ud, skylle bægeret, og klargøre en ny dosis medicin.

## Sådan gives medicinen

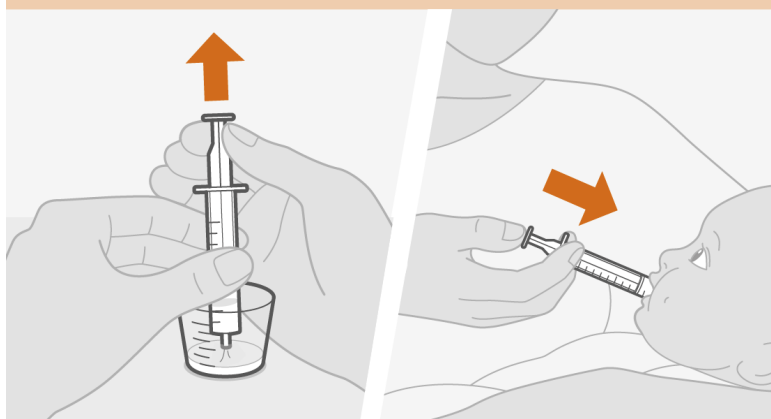
### 3. Giv medicinen

#### Giv medicinen til et barn



- Sørg for, at barnet sidder oprejst eller står op. Giv al den klargjorte medicin til barnet.
- Tilsæt 5 ml ekstra drikkevand til bægeret, sving det forsigtigt rundt, og giv det hele til barnet.
- Gentag dette, hvis der er mere medicin tilbage, så barnet får den fulde dosis.

#### Giv medicinen til et spædbarn



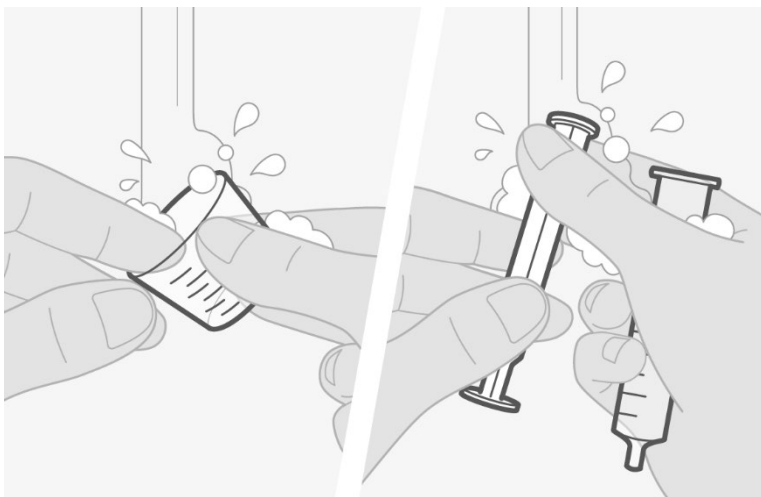
- Anbring spidsen af den orale sprøjte i den klargjorte medicin, og træk al medicinen op i den orale sprøjte ved at trække stemplet op.
- Anbring spidsen af den orale sprøjte mod indersiden af spædbarnets kind. Skub forsigtigt stemplet ned for at give dosen langsomt.
- Tilsæt 5 ml ekstra drikkevand til bægeret, og sving det rundt. Træk resten af medicinen op i den orale sprøjte, og giv det hele til spædbarnet.

- Gentag dette, hvis der er mere medicin tilbage, så spædbarnet får den fulde dosis.

Giv spædbarnet tid til at synke medicinen.

## Rengøring

### 4. Rengør doseringssættet



- Skyl bægeret med vand.
- Træk stemplet ud af den orale sprøjte, og skyl delene af den orale sprøjte hver for sig i vand. Lad delene tørre helt, før sprøjten samles igen og lægges væk.
- Alle brugte dele skal rengøres, inden den næste dosis klargøres.

## Opbevaringsinformation

Opbevar tabletterne i beholderen. Sørg for, at beholderen er tæt lukket.

Beholderen indeholder et tørremiddel, der holder tabletterne tørre. Tørremidlet **må ikke** indtages. **Fjern ikke** tørremidlet.

**Opbevar al medicin utilgængeligt for børn.**

### Information om bortskaffelse

Når alle tabletter i beholderen er taget eller ikke længere skal bruges, skal du kassere beholderen, bægeret og den orale sprøjte. Bortskaf dem ifølge de lokale retningslinjer for husholdningsaffald.

Du får et nyt bæger og en ny oral sprøjte i den næste pakning.