

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tivicay 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tivicay 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 10 mg dolutegraviiria.

Tivicay 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 25 mg dolutegraviiria.

Tivicay 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 10 mg:n tabletti sisältää 1 mg natriumia.

Yksi 25 mg:n tabletti sisältää 2 mg natriumia.

Yksi 50 mg:n tabletti sisältää 4 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm ja joissa on toisella puolella merkintä 'SV 572' ja toisella puolella '10'.

Tivicay 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on noin 7 mm ja joissa on toisella puolella merkintä 'SV 572' ja toisella puolella '25'.

Tivicay 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on noin 9 mm ja joissa on toisella puolella merkintä 'SV 572' ja toisella puolella '50'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tivicay on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille, nuorille ja yli 6-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulee määrätä Tivicay-hoito.

Annostus

Aikuiset

Potilaat, joilla on HIV-1-infektio mutta ei dokumentoitua eikä kliinisesti epäiltyä integraasinestäjäresistenssiä

Suosittelun dolutegraviiriannos on 50 mg (yksi tabletti) suun kautta kerran vuorokaudessa.

Dolutedraviiri annetaan kaksi kertaa vuorokaudessa tässä potilasryhmässä, kun se yhdistetään tiettyihin muihin lääkkeisiin (esim. efavirentsiin, nevirapiiniin, tipranaviiri-ritonaviiriin tai rifampisiiniin). Ks. kohta 4.5.

Potilaat, joilla on HIV-1-infektio ja (dokumentoitu tai kliinisesti epäilty) integraasinestäjäresistenssi

Suosittelun dolutegraviiriannos on 50 mg (yksi tabletti) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Tapauksissa, joissa dokumentoituun resistenssiin liittyy Q148 + ≥ 2 sekundaarimutaatiota kohdissa G140A/C/S, E138A/K/T, L74I mallinnus suosittaa korotetun annoksen harkitsemista potilaille, joiden hoitovaihtoehdot ovat rajalliset (vähemmän kuin kaksi vaikuttavaa ainetta) edenneen moniluokkaresistenssin vuoksi (ks. kohta 5.2).

Päätös dolutedraviiriin käytöstä näiden potilaiden hoidossa on tehtävä integraasinestäjäresistenssin tyyppin pohjalta (ks. kohta 5.1).

Yli 12-vuotiaat nuoret

Nuorille (iältään 12–alle 18-vuotiaat ja paino vähintään 40 kg), joilla on HIV-1-infektio eikä resistenssiä integraasinestäjäryhmän lääkkeille, suositeltu dolutedraviiriannos on 50 mg kerran vuorokaudessa.

Integraasinestäjäresistenssin yhteydessä ei ole riittävästi tietoa dolutedraviiriin annossuosituksen antamiseksi nuorille.

6 – alle 12-vuotiaat lapset

Lapsipotilaille (iältään 6 – alle 12-vuotiaille ja paino vähintään 15 kg), joilla on HIV-infektio eikä resistenssiä integraasinestäjäryhmän lääkkeille, suositeltu dolutedraviiriannos määritetään lapsen painon mukaan. Integraasinestäjäresistenssin yhteydessä ei ole riittävästi tietoa dolutedraviiriin annossuosituksen antamiseksi lapsille. Painon mukaiset annossuositukset on esitetty seuraavassa taulukossa.

Taulukko 1 Pediatrien potilaiden annossuositukset

Potilaan paino (kg)	Annos
15 – alle 20	20 mg kerran vuorokaudessa (kaksi 10 mg:n tablettia)
20 – alle 30	25 mg kerran vuorokaudessa
30 – alle 40	35 mg kerran vuorokaudessa (yksi 25 mg:n ja yksi 10 mg:n tabletti)
vähintään 40	50 mg kerran vuorokaudessa

10 mg tabletille tulee noudattaa erityistä annossuositusta, kuten taulukossa 1 on esitetty. Siksi 50 mg kerran vuorokaudessa annosta ei pidä antaa viitenä 10 mg tablettina (ks. kohta 5.2.)

Unohtuneet annokset

Jos Tivicay-annos on unohtunut, potilaan on otettava Tivicay mahdollisimman pian, mikäli seuraavaan annokseen on aikaa yli 4 tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 4 tuntia, unohtunutta annosta ei pidä ottaa vaan on vain palattava normaaliin annostusohjelmaan.

Iäkkäät potilaat

Dolutegraviirin käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa on vain vähän tutkimustietoa. Ei ole viitteitä siitä, että iäkkäiden potilaiden annostuksen pitäisi olla erilainen kuin nuorempien aikuispotilaiden (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea (glomerulussuodosnopeus < 30 ml/min, ei dialyysihoitoa) munuaisten vajaatoiminta. Käytettävissä ei ole tietoja dialyysipotilaiden hoidosta, mutta farmakokineettisiä muutoksia ei odoteta esiintyvän tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh A tai B) ei vaadi annostuksen muuttamista. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh C) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tutkimustietoa. Siksi dolutegraviirin käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Dolutegraviirin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiaiden tai alle 15 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tiedot ovat riittämättömät, jotta dolutegraviirista voitaisiin antaa annostussuosituksia lapsille ja nuorille, jotka ovat resistenttejä integraasineistäjille. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostussuosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Suun kautta.

Tivicay voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

Jos esiintyy integraasineistäjäresistenssiä, Tivicay tulisi ottaa ruoan kanssa altistuksen tehostamiseksi (erityisesti potilailla, joilla on Q148 mutaatioita) (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Ei saa käyttää yhdessä dofetilidin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoimet

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Huomionarvoinen integraasineistäjäresistenssi

Harkittaessa dolutegraviirin käyttöä integraasineistäjäresistenssin yhteydessä on otettava huomioon, että dolutegraviirin teho on huomattavasti heikentynyt sellaisia viruskantoja vastaan, joissa on Q148 + ≥ 2 seuraavista sekundaarimutaatiosta G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (ks. kohta 5.1). On epävarmaa, missä määrin dolutegraviirilla saavutetaan lisätehoa tällaisen integraasineistäjäresistenssin yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Yliherkkyysreaktiot

Dolutegraviirihoidon aikana on raportoitu yliherkkyysoireita, joihin liittyy tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita. Dolutegraviirin ja muiden epäilyksenalaiden lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava heti, jos havaitaan yliherkkyysoireisiin viittaavia merkkejä tai oireita (näitä voivat olla esimerkiksi vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy maksaentsyymiarvojen kohoaminen, kuume, yleinen huonovointisuus, väsymys, lihas- tai nivelsärky, rakkulat, suun leesiot, sidekalvotulehdus, kasvojen turvotus, eosinofilia tai angioedeema). Potilaan kliinistä tilaa sekä maksan aminotransferaasiarvoja ja bilirubiiniarvoa on seurattava. Ellei dolutegraviirin tai muiden epäilyksenalaiden lääkeaineiden käyttöä lopeteta heti, kun yliherkkyysoireet ilmaantuvat, seurauksena saattaa olla hengenvaarallinen allerginen reaktio.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoitoa aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immunitetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmaantua useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Elpyvän immunitetin oireyhtymään sopivaa biokemiallisten maksa-arvojen kohoamista on havaittu dolutegraviirihoidon alkaessa joillakin potilailla, joilla oli samanaikaisesti myös B- ja/tai C-hepatiitti. Maksa-arvoja tulisi seurata, jos potilaalla on samanaikainen B- ja/tai C-hepatiitti. Erityistä huolellisuutta on noudatettava tehokkaan B-hepatiittihoidon aloituksessa tai ylläpidossa (hoitosuosituksia noudattaen), kun dolutegraviiripohjaista hoitoa aloitetaan samanaikaista B-hepatiittia sairastaville potilaille (ks. kohta 4.8).

Opportunistiset infektiot

Potilaille on selitettävä, ettei dolutegraviiri eikä mikään muukaan retroviruslääke paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV:n liitännäissairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa valvonnassa.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Dolutegraviirialtistusta pienentäviä tekijöitä on vältettävä, jos esiintyy integraasinestäjäresistenssiä. Näihin kuuluu myös samanaikainen käyttö dolutegraviirialtistusta pienentävien lääkevalmisteiden kanssa (esim. magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit, rauta-, kalsium- ja monivitamiinivalmisteet ja indusoivat lääkeaineet etraviriini (ilman tehostettuja (boosted) proteaasin estäjiä), tipranaviiri-ritonaviiri, rifampisiini, mäkikuisma ja tietyt epilepsialäkkeet) (ks. kohta 4.5).

Dolutegraviiri suurentaa metformiinipitoisuuksia. Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun dolutegraviirin anto yhdessä metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan (ks. kohta 4.5). Metformiini eliminoituu munuaisten kautta, ja siksi on tärkeää tarkkailla munuaistoimintaa kun metformiinia annetaan dolutegraviirin kanssa. Tämä yhdistelmä voi lisätä maitohappoosidoosin riskiä potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (3a tason kreatiniinipuhdistuma [CrCl] 45–59 ml/min), ja varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita. Metformiiniannoksen pienentämistä harkittava tarkasti.

Osteonekroosi

Osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (joita ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, bisfosfonaatit, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), mutta osteonekroositapauksia on raportoitu myös pitkälle edennyttä HIV-tautia sairastavilla potilailla ja/tai pitkään

jatkuneen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon aikana. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Lamivudiini ja dolutegraviiri

Dolutegraviirin (50 mg kerran päivässä) ja lamivudiinin (300 mg kerran päivässä) käyttöä kahden lääkkeen yhdistelmähoitona tutkittiin kahdessa laajassa satunnaistetussa ja sokkoutetussa tutkimuksessa GEMINI 1 ja GEMINI 2 (ks. kohta 5.1). Tämä hoito soveltuu HIV-1-infektion hoitoon ainoastaan tilanteessa, jossa viruksen ei tiedetä eikä epäillä olevan resistentti integraasinestäjien lääkeryhmän lääkkeille eikä lamivudiinille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutus dolutegraviirin farmakokinetiikkaan

Kaikkia tekijöitä, jotka pienentävät dolutegraviirialtistusta, on vältettävä, jos potilaalla on integraasinestäjäresistenssi.

Dolutegraviiri eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla UGT1A1-entsyymien välityksellä. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, CYP3A4:n, Pgp:n ja BCRP:n substraatti, joten näiden entsyymien toimintaa indusoivat lääkeaineet saattavat pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeutista tehoa (ks. taulukko 2). Dolutegraviirin samanaikainen käyttö näiden entsyymien toimintaa estävien lääkeaineiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 2).

Tietyt mahalaukun happamuutta vähentävät lääkeaineet heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 2).

Dolutegraviirin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

In vivo dolutegraviirilla ei ollut vaikutusta midatsolaamiin, joka on CYP3A4:n koetinsubstraatti. *In vitro* ja/tai *in vivo* tietojen perusteella dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkkeiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat jonkin merkittävän entsyymien tai kuljettajaproteiinin kuten CYP 3A4, CYP 2C9 ja P-gp substraatteja (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n) ja MATE (multidrug and toxin extrusion transporter) 1 -kuljettajaproteiinin toimintaa. Potilaiden kreatiniinin poistuman (erittynyt osuus on riippuvainen OCT2- ja MATE-1-proteiinivälitteisestä kuljetuksesta) havaittiin pienentyneen 10–14 % *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa suurentaa *in vivo* sellaisten lääkkeiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OCT2- tai MATE-1-proteiineista (esim. dofetilidi, metformiini) (ks. taulukko 2 ja kohta 4.3).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten kuljettajaproteiinien, orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT1) ja OAT3 toimintaa. Koska OAT-substraatin tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut *in vivo*, on OAT1:n inhiboituminen epätodennäköistä *in vivo*. OAT3-kuljetinproteiinin inhibitiota ei ole tutkittu *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa lisätä sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OAT3-kuljettajaproteiinista.

Taulukossa 2 on lueteltu varmistetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset valikoitujen retroviruslääkkeiden ja muiden kuin antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa.

Yhteisvaikutustaulukko

Dolutegraviirin ja muiden samanaikaisesti annettujen lääkkeiden yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 2 (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”, pitoisuus annosvälin lopussa ”C_τ”).

Taulukko 2: Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Lääkkeet lääkeaineryhmittäin	Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
HIV-1-viruslääkkeet		
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etraviriini ↔ (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien induktio)	Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä pienensi dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviirin suositeltu annos aikuispotilaille, jotka käyttävät etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä, on 50 mg kahdesti vuorokaudessa. Pediatriisilla potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Dolutegraviiria ei saa antaa yhtaikaa etraviriinin kanssa, ellei samanaikaisesti anneta atatsanaviiri-ritonaviiri-, darunaviiri- ritonaviiri- tai lopinaviiri-ritonaviiriyhdistelmää potilaille, joilla on integraasinessitäjäresistenssi (INI-resistenssi) (ks. jäljempänä taulukossa).
Lopinaviiri- ritonaviiri+etraviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Darunaviiri- ritonaviiri+etraviriini	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annostelumuutos ei ole tarpeen.
Efavirentsi	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirentsi ↔ (historialliset verrokot) (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien induktio)	Suosittelut dolutegraviiriannos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa. Pediatriisilla potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos integraasinessitäjäresistenssiä esiintyy, on harkittava muita yhdistelmiä, joissa ei ole mukana efavirentsiä (ks. kohta 4.4).
Nevirapiini	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu; induktion vuoksi vastaava altistuksen pieneminen on odotettavissa kuin efavirentsin yhteydessä.)	Suosittelut dolutegraviiriannos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä nevirapiinin kanssa. Pediatriisilla potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos integraasinessitäjäresistenssiä esiintyy, on harkittava muita yhdistelmiä, joissa ei ole mukana nevirapiinia (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

	C_{τ} ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	
<i>Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Tenofoviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C_{\max} ↓ 3 % C_{τ} ↓ 8 % Tenofoviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Proteaasinestäjät (PI, Protease Inhibitor)</i>		
Atatsanaviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 91 % C_{\max} ↑ 50 % C_{τ} ↑ 180 % Atatsanaviiri ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien estyminen)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Tivicayn enimmäisannos yhdessä atatsanaviirin kanssa on 50 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2) tietojen vähyyden vuoksi.
Atatsanaviiri-ritonaviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 62 % C_{\max} ↑ 34 % C_{τ} ↑ 121 % Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien estyminen)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Tivicayn enimmäisannos yhdessä atatsanaviirin kanssa on 50 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2) tietojen vähyyden vuoksi.
Tipranaviiri-ritonaviiri (TPV+RTV)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C_{\max} ↓ 47 % C_{τ} ↓ 76 % (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien induktio)	Suosittelun dolutegraviiriannos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä tipranaviiri-ritonaviiriyhdistelmän kanssa. Pediatriassa potilaille painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos integraasinestäjäreseptenssiä esiintyy, tätä yhdistelmää on vältettävä (ks. kohta 4.4).
Fosamprenaviiri-ritonaviiri (FPV+RTV)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 35 % C_{\max} ↓ 24 % C_{τ} ↓ 49 % (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, ellei integraasinestäjäreseptenssiä esiinny. Jos integraasinestäjäreseptenssiä esiintyy, on harkittava muita yhdistelmiä, joissa ei ole mukana fosamprenaviiri-ritonaviiria (ks. kohta 4.4).
Nelfinaviiri	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Darunaviiri-ritonaviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 32 % C_{\max} ↓ 11 % C_{24} ↓ 38 % (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri-ritonaviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 3 % C_{\max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut viruslääkkeet		
Bosepreviiri	Dolutegraviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

	AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 % bosepreviiri ↔ (historialliset verrokki)	
Daklatasviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasviiri ↔	Daklatasviiri ei kliinisesti merkittävästi muuttanut dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviiri ei muuttanut daklatasviirin pitoisuutta plasmassa. Annosmuutos ei ole tarpeen.
Muut lääkeaineet		
<i>Rytmihäiriölääkkeet</i>		
Dofetilidi	Dofetilidi ↑ (Ei tutkittu; mahdollinen suureneminen OCT2-kuljetusproteiinin eston kautta)	Dolutegraviiria ei saa antaa yhdessä dofetilidin kanssa, koska suuri dofetilidipitoisuus voi johtaa hengenvaaralliseen toksisuuteen (ks. kohta 4.3).
<i>Epilepsialääkkeet</i>		
Karbamatsepiini	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Dolutegraviirin suositeltu annos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä karbamatsepiinin kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos mahdollista, potilaille, joilla on INI-resistenssi pitää käyttää vaihtoehtoista lääkitystä karbamatsepiinin sijaan.
Okskarbatsepiini Fenytoiini Fenobarbitaali	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu; UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa on odotettavissa.)	Dolutegraviirin suositeltu annos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa kun sitä annetaan yhdessä näiden metaboliaan indusoivasti vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Vaihtoehtoisia yhdistelmiä, joissa ei ole näitä metaboliaan vaikuttavia indusoivia lääkeaineita, pitää käyttää, jos mahdollista, potilaille, joilla on INI-resistenssi.
<i>Atsolirakenteiset sienilääkkeet</i>		
Ketokonatsoli Flukonatsoli Itrakonatsoli Posakonatsoli Vorikonatsoli	Dolutegraviiri ↔ (Ei tutkittu)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Muista CYP3A4-estäjistä saatujen tietojen perusteella huomattavaa suurenemista ei ole odotettavissa.
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu; UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	Dolutegraviirin suositeltu annos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa annettaessa sitä yhdessä mäkikuisman kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Potilaille, joilla on INI-resistenssi pitää käyttää vaihtoehtoisia yhdistelmiä, joissa ei ole mäkikuismaa, jos mahdollista.
<i>Antasidit ja ravintolisät</i>		

Magnesiumia/ alumiinia sisältävä antasidi	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit tulisi ottaa hyvin erillään dolutegraviirista (vähintään 2 tuntia jälkeen tai 6 tuntia ennen dolutegraviirin ottamista).
Kalsiumvalmisteet	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet tulisi ottaa hyvin erillään dolutegraviirista (vähintään 2 tuntia jälkeen tai 6 tuntia ennen dolutegraviirin ottamista).
Rautavalmisteet	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	
Monivitamiini- valmisteet	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	
<i>Kortikosteroidit</i>		
Prednisoni	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Metformiini	Metformiini ↑ Kun samanaikaisesti annetaan dolutegraviiria 50 mg kerran vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Kun annetaan samanaikaisesti dolutegraviiria 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Sokeritasapainon hallinnan säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttamista on harkittava, kun dolutegraviirin samanaikainen anto metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiini annoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutegraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks. kohta 4.4).
<i>Mykobakteerilääkkeet</i>		
Rifampisiini	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien induktio)	Suosittelun dolutegraviiriannos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa eikä integraasinestäjäresistenssiä esiinny. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos integraasinestäjäresistenssiä esiintyy, tätä

		yhdistelmää on vältettävä (ks. kohta 4.4).
Rifabutiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Oraaliset ehkäisytabletit</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja norelgestromiini (NGMN)	Dolutegraviiri ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegraviirilla ei ollut farmakodynaamista vaikutusta luteinisoivaan hormoniin (LH), follikkulia stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Ehkäisytablettien annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä annetaan yhtäaikaa dolutegraviirin kanssa.
<i>Kipulääkkeet</i>		
Metadoni	Dolutegraviiri ↔ Metadoni ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _t ↓ 1 %	Kummankaan lääkeaineen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaustesti ennen dolutegraviirihoidon aloittamista. Dolutegraviiria käyttävien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon ajan.

Raskaus

Seurantatutkimuksen alustavien tietojen mukaan dolutegraviirille hedelmöitymisen aikaan altistuneille äideille ilmaantuu enemmän sikiön hermostoputken kehityshäiriöitä (0,9 prosenttia) verrattuna äiteihin, jotka ovat altistuneet muilla lääkeaineilla annettavalle hoidolle (0,1 prosenttia). Yleisessä populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000 elävänä syntynyttä lasta kohti (0,05–0,1 prosenttia). Koska hermostoputken kehityshäiriöt tapahtuvat sikiön kehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (jolloin hermostoputket sulkeutuvat), tämä mahdollinen riski koskee naisia, jotka altistuvat dolutegraviirille hedelmöitymisen aikana ja raskauden varhaisvaiheessa. Hermostoputken kehityshäiriöiden mahdollisen riskin vuoksi dolutegraviiria ei saa käyttää raskauden ensimmäisellä kolmanneksella, paitsi jollei hoitovaihtoehtoja ole.

Tiedot yli tuhannesta lapsesta, joiden äidit altistuivat dolutegraviirille raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, eivät viittaa siihen, että epämuodostumien ja sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvien kielteisten vaikutusten riski olisi suurentunut. Koska ei kuitenkaan tunneta mekanismeja, jolla dolutegraviiri voi häiritä ihmisen raskautta, sen käytön turvallisuutta raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella ei voida vahvistaa. Dolutegraviiria tulee käyttää raskauden toisella ja kolmannella kolmanneksella vain, jos mahdollinen sikiöön kohdistuva riski on perusteltu odotetun hyödyn vuoksi.

Lisäntymistoksikologisissa eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen, ei myöskään hermostoputken kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3). Dolutegraviirin osoitettiin eläimillä läpäisevän istukkaesteen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö dolutegraviiri ihmisen rintamaitoon. Käytettävissä olevat eläinkokeista saadut toksikologiset tiedot ovat osoittaneet, että dolutegraviiri erittyy maitoon. Imettävillä rotilla, jotka saivat dolutegraviiria 50 mg/kg oraalisenä kerta-annoksena 10 vuorokauden kuluttua synnytyksestä, dolutegraviirin pitoisuudet maidossa olivat yleisesti suurempia kuin pitoisuudet veressä. HIV-infektion saaneiden naisten ei pitäisi missään olosuhteissa imettää lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole käytettävissä dolutegraviirin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen. Eläinkokeet viittaavat siihen, ettei dolutegraviiri vaikuta miesten eikä naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaille on kerrottava, että dolutegraviirihoidon aikana on esiintynyt huimausta. Potilaan kliininen tila ja dolutegraviirin haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Vaikein haittavaikutus oli yliherkkyysoire, johon liittyi ihottumaa ja vaikeita maksavaikutuksia, ja se todettiin yhdellä potilaalla (ks. kohta 4.4). Yleisimmät hoidon aikana ilmaantuneet haittavaikutukset olivat pahoinvointi (13 %), ripuli (18 %) ja päänsärky (13 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys dolutegraviiriin, on lueteltu elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 3 Haittavaikutukset

Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinainen	Elpyvän immunitetin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)**
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
	Yleinen	Poikkeavat unet
	Yleinen	Masennus
	Yleinen	Ahdistuneisuus
	Melko harvinainen	Itsemurha-ajatukset*, itsemurhayritys* *erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia.
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Hyvin yleinen	Ripuli
	Yleinen	Oksentelu
	Yleinen	Ilmavaivat
	Yleinen	Ylävatsakipu
	Yleinen	Vatsakipu
	Yleinen	Vatsavaivat
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Hepatiitti
	Harvinainen	Akuutti maksan vajaatoiminta
Iho ja ihonalainen kudus	Yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Nivelsärky
	Melko harvinainen	Lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsytys
Tutkimukset	Yleinen	Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) kohoaminen
	Yleinen	Kreatiinifosfokinaasiarvon kohoaminen

** ks. alla kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muutokset biokemiallisissa laboratorioarvoissa

Seerumin kreatiniiniarvon nousua todettiin dolutegraviirihoidon ensimmäisellä viikolla, ja se pysyi vakaana koko 48 viikon jakson ajan. Muutos (keskiarvo) lähtötasosta, 9,96 µmol/l, havaittiin 48 viikon hoidon jälkeen. Kreatiniiniarvon nousut olivat vertailukelpoisia eri perushoito-ohjelmien suhteen. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä, koska ne eivät heijastele glomerulusten suodatusnopeuden muutosta.

Samanaikainen B- tai C-hepatiitti

Vaiheen III tutkimuksiin sai ottaa mukaan samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavia potilaita, mikäli maksan toimintakokeiden lähtöarvot olivat enintään viisinkertaiset normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuina. Kaiken kaikkiaan turvallisuusprofiili oli samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla ei ollut B- tai C-hepatiittia, joskin ASAT- ja ALAT-arvojen poikkeavuuksia ilmeni enemmän B- ja/tai C-hepatiittia sairastavien alaryhmässä kaikissa hoitoryhmissä. Elpyvän immunitetin oireyhtymään sopivaa maksa-arvojen kohoamista havaittiin dolutegraviirihoidon

alkaessa joillakin samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla, varsinkin niillä, joiden B-hepatiittihoidon lopetettiin (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Lapsista ja nuorista (6 – alle 18-vuotiaat ja vähintään 15 kg painavat) potilaista saatavilla olevien vähäisten tietojen perusteella näillä potilailla esiintyi ainoastaan samoja haittavaikutuksia kuin aikuisillakin potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi dolutegraviiriin yliannostuksesta on vain vähän kokemuksia.

Rajalliset kokemukset yksittäisistä suuremmista annoksista (enintään 250 mg terveillä tutkittavilla) eivät tuoneet esiin spesifisiä oireita tai löydöksiä niiden lisäksi, jotka on lueteltu haittavaikutuksina.

Muuta hoitoa on annettava kliinisen tarpeen mukaan tai noudatettava mahdollisia Myrkytystietokeskuksen ohjeita. Dolutegraviiriin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostapauksissa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoidoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan. Koska dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset viruslääkkeet, muut viruslääkkeet ATC-koodi: J05AX12

Vaikutusmekanismi

Dolutegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

Dolutegraviiriin IC₅₀ erilaisissa laboratorioikannoissa oli PBMC-soluja käytettäessä 0,5 nM, ja MT-4-soluja käytettäessä se oli 0,7–2 nM. Vastaavia IC₅₀-lukemia saatiin kliinisillä isolaateilla, eikä alatyyppeiden välillä ollut huomattavia eroja. Paneelissa, joka koostui alatyypeihin A, B, C, D, E, F ja G ja ryhmään O kuuluneista 24:stä HIV-1-isolaatista, IC₅₀-arvojen keskiarvo oli 0,2 nM (vaihteluväli 0,02–2,14). Kolmessa HIV-2-isolaatissa IC₅₀-arvojen keskiarvo oli 0,18 nM (vaihteluväli 0,09–0,61).

Antiviraalinen teho yhdistettynä muihin viruslääkkeisiin

Antagonistisia vaikutuksia ei havaittu *in vitro* dolutegraviiriin ja muiden testattujen retroviruslääkkeiden välillä: stavudiini, abakaviiri, efavirentsi, nevirapiini, lopinaviiri, amprenaviiri, enfuvirtidi, maraviroki ja raltegraviiri. Antagonistivaikutuksia ei havaittu myöskään dolutegraviiriin ja adefoviiriin välillä, eikä ribaviriinilla ollut havaittavaa vaikutusta dolutegraviiriin tehoon.

Ihmisen seerumin vaikutus

Sataprosenttisessa ihmisen seerumissa proteiinin kerrannaissiirtymä (fold shift) oli 75-kertainen (keskiarvo), minkä seurauksena proteiinikorjattu IC90 oli 0,064 µg/ml.

Resistenssi

Resistenssi in vitro

Resistenssin kehittymistä tutkittiin *in vitro* peräkkäisten siirrostusten (serial passage) avulla. Kun käytettiin HIV-1_{IIIB}-laboratoriokantaa 112 vuorokautta kestäneen siirrostuksen aikana, valikoituneet mutaatiot ilmaantuivat hitaasti. Substituutiot todettiin kohdissa S153Y ja F, minkä aiheuttama herkkyiden kerrannaismuutos oli enintään 4 (vaihteluväli 2–4). Nämä mutaatiot eivät valikoituneet potilailla, jotka olivat saaneet dolutegraviirihoitoa kliinisissä tutkimuksissa. NL432-kantaa käytettäessä mutaatiot E92Q (kerrannaismuutos 3) ja G193E (myös kerrannaismuutos 3) valikoituivat. E92Q-mutaatio on valikoitunut potilailla, joilla oli jo raltegraviiriresistenssi ja jotka olivat sen jälkeen saaneet dolutegraviiria (luokiteltu sekundaarimutaatioksi dolutegraviiriin suhteen).

Selektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B kliinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyypin C (n = 2) ja A/G (n = 2) isolaateissa integraasin substituutio R263K valikoitui yhdessä isolaatissa ja G118R kahdessa isolaatissa. R263K raportoitiin kliinisessä tutkimusohjelmassa kahdella aikaisemmin retroviruslääkkeitä saaneella potilaalla, jotka eivät olleet käyttäneet integraasinestäjiä ja joilla oli B- ja C-alatyyppi, mutta sillä ei ollut vaikutusta dolutegraviiriherkyyteen *in vitro*. G118R heikentää herkkyttä dolutegraviirille kohdennetuissa mutanteissa (kerrannaismuutos 10), mutta sitä ei havaittu potilailla, jotka saivat dolutegraviiria vaiheen III tutkimusohjelmassa.

Raltegraviiriin/elvitegraviiriin liittyvät primaarimutaatiot (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q ja T66I) eivät yksittäisinä mutaatioina vaikuta dolutegraviiriherkyyteen *in vitro*. Kun mutaatiot, jotka on luokiteltu integraasinestäjiin (raltegraviiriin/elvitegraviiriin) liittyviksi sekundaarimutaatioiksi, lisätään näihin primaarimutaatioihin kohdennetuilla mutanteilla tehtävissä kokeissa, herkkyys dolutegraviirille on edelleen muuttumaton (kerrannaismuutos < 2 villin tyypin virukseen verrattuna), paitsi Q148-mutaation osalta, johon liittyvä kerrannaismuutos on 5–10 tai suurempi, kun siihen liittyy tiettyjä sekundaarimutaatioita. Q148-mutaatioiden (H/R/K) vaikutus vahvistettiin myös kohdennetuilla mutanteilla tehdyissä siirrostuskokeissa. NL432-kannalla tehdyissä peräkkäisissä siirrostuksissa (serial passage), jotka aloitettiin kohdennetuilla mutanteilla, joissa oli N155H tai E92Q, ei havaittu enempää resistenssin valikoitumista (kerrannaismuutos muuttumaton, noin 1). Sen sijaan, kun aloitettiin mutanteilla, joissa oli Q148H-mutaatio (kerrannaismuutos 1), havaittiin useita sekundaarimutaatioita, joiden seurauksena kerrannaismuutos suureni > 10 -arvoihin.

Kliinisesti käyttökelpoista fenotyypistä raja-arvoa (kerrannaismuutos villin tyypin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyypinen resistenssi ennusti paremmin hoitotulosta.

Raltegraviirihoitoa saaneilta potilailta peräisin olevien 705:n raltegraviirille resistentin isolaatin herkkyys dolutegraviirille analysoitiin. Dolutegraviiriin kerrannaismuutos on pienempi tai yhtä suuri kuin 10 näistä 705 kliinisestä isolaatista 94 %:ssa.

Resistenssi in vivo

Aikaisemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat dolutegraviiria + kahta NRTI-valmistetta vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimuksissa, ei havaittu resistenssin kehittymistä integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille (n = 1118, seuranta-aika 48–96 viikkoa). Aikaisemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat dolutegraviiria ja lamivudiinia GEMINI-tutkimuksissa viikkoon 48 asti (n = 716), ei havaittu resistenssin

kehittymistä integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille.

Potilailla, joiden aikaisemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi mutta jotka eivät olleet saaneet integraasiryhmän lääkkeitä (SAILING-tutkimus), integraasineistäjiin liittyviä substituutioita havaittiin neljällä 354 dolutegraviiria saaneesta potilaasta (seuranta-aika 48 viikkoa). Dolutegraviiria annettiin yhdessä tutkijan valitseman perushoito-ohjelman (BR) kanssa. Näistä neljästä potilaasta kahdella oli ainutlaatuinen integraasiin liittyvä substituutio R263K, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 1,93, yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substituutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 0,92, ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aikaisemmin integraasineistäjiä tai tartuntana integraasille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

Integraasineistäjäresistenssin yhteydessä (VIKING-3-tutkimus) seuraavat mutaatiot valikoituivat 32 potilaalla, joilla oli tutkimussuunnitelman mukaisesti todettu hoidon virologinen epäonnistuminen (protocol defined virological failure, PDFV) viikkoon 24 mennessä ja lisäksi potilaat oli jaettu genotyypin mukaan (kaikki saivat dolutegraviiria 50 mg kahdesti vuorokaudessa + optimoitua peruslääkehoitoa): 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) sekä N155H (n = 1) ja E157E/Q (n = 1). Hoidon aikana ilmaantunut integraasineistäjäresistenssi esiintyi tyypillisesti potilailla, joilla oli todettu Q148-mutaatio (lähtötilanteessa tai aikaisemmin). Lisäksi PDFV havaittiin viidellä potilaalla viikkojen 24 ja 48 välillä. Kahdella näistä viidestä oli hoidon aikana ilmaantuneita mutaatioita. Havaitut hoidon aikana ilmaantuneet mutaatiot tai mutaatioiden yhdistelmät olivat L741(n=1), N155H (n=2).

VIKING-4 tutkimuksessa tutkittiin dolutegraviiria (yhdistettynä optimoituun perushoito-ohjelmaan) 30 tutkittavalla, joilla oli primaarinen genotyypinen INI-resistenssi seulontavaiheessa. Havaitut hoidon aikana ilmenneet mutaatiot olivat yhdenmukaiset VIKING-3 tutkimuksessa havaittujen mutaatioiden kanssa.

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

Merkittäviä QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, kun annokset ylittivät kliinisen annoksen noin kolminkertaisesti.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikaisemmin hoitamattomat potilaat

Dolutegraviirin teho aikaisemmin hoitamattomilla HIV-potilailla perustuu kahden satunnaistetun kansainvälisen vaikuttavalla vertailuvalmisteella tehdyn kaksoissokkotutkimuksen, SPRING-2 (ING113086) ja SINGLE (ING114467), 96 viikon tulosten analyysihin. Näitä tukevat 96 viikon tulokset avoimesta, satunnaistetusta vertailuvalmistekontrollidusta FLAMINGO-tutkimuksesta (ING114915) ja lisätiedot 144 viikon SINGLE-tutkimuksen avoimesta vaiheesta. Käsitystä dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmän tehosta aikuisilla tukevat ensisijaisen päätetapahtuman tiedot 48 viikon kohdalta kahdesta identtisestä 148-viikkoisesta, satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, vähintään samanarvoisuutta arvioineesta monikeskus-tutkimuksesta GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543).

SPRING-2-tutkimuksessa 822 aikuista satunnaistettiin, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko dolutegraviiria (50 mg kerran vuorokaudessa) tai raltegraviiria (RAL) (400 mg kahdesti vuorokaudessa). Molempia annettiin joko ABC/3TC:n tai TDF/FTC:n kanssa. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 36 vuotta, 14 % oli naisia, 15 % muita kuin valkoihoisia, 11 %:lla oli samanaikainen B- ja/tai C-hepatiitti ja 2 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset eri hoitoryhmissä.

SINGLE-tutkimuksessa 833 potilasta satunnaistettiin, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko dolutegraviiria (50 mg kerran vuorokaudessa) yhdistelmätablettina annettua abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmän kanssa (DTG + ABC/3TC) tai yhdistelmätablettina annettua efavirensi-tenofoviiri-emtricitabiiniyhdistelmää (EFV/TDF/FTC). Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 35 vuotta, 16 % oli naisia, 32 % muita kuin valkoihoisia, 7 %:lla oli samanaikainen C-hepatiitti ja 4 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset eri hoitoryhmissä.

Taulukossa 4 ovat SPRING-2- ja SINGLE -tutkimusten ensisijaiset päätetapahtumat ja muut viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien ominaisuuksien mukaan).

Taulukko 4 Hoitovaste SPRING-2- ja SINGLE-tutkimuksissa viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, < 50 kopiota/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegraviiri 50 mg kerran vuorokaudessa + 2 NRTI- lääkettä N = 411	RAL 400 mg kahdesti vuorokaudessa + 2 NRTI- lääkettä N = 411	Dolutegraviiri 50 mg + ABC/3TC kerran vuorokaudessa N = 414	EFV/TDF/FTC kerran vuorokaudessa N = 419
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Hoitojen välinen ero*	2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % CI: 2,5 %, 12,3 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	8 %	5 %	6 %
HIV-1 RNA <50 kopiota/ml lähtötilanteen ominaisuuksien perusteella				
Virusmäärä lähtötilanteessa (kopiota/ml)				
≤ 100 000	267 / 297 (90 %)	264 / 295 (89 %)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83 %)
> 100 000	94 / 114 (82 %)	87 / 116 (75 %)	111 / 134 (83 %)	100 / 131 (76 %)
CD4-positiivisia soluja (solua/ mm³) lähtötilanteessa				
< 200	43 / 55 (78 %)	34 / 50 (68 %)	45 / 57 (79 %)	48 / 62 (77 %)
200 – < 350	128 / 144 (89 %)	118 / 139 (85 %)	143 / 163 (88 %)	126 / 159 (79 %)
≥ 350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91 %)	164 / 198 (83 %)
NRTI-peruslääkehoito				
ABC/3TC	145 / 169 (86 %)	142 / 164 (87 %)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89 %)	209 / 247 (85 %)	N/A	N/A
Sukupuoli				
Miehiä	308 / 348 (89 %)	305 / 355 (86 %)	307 / 347 (88 %)	291 / 356 (82 %)
Naisia	53 / 63 (84 %)	46 / 56 (82 %)	57 / 67 (85 %)	47 / 63 (75 %)
Etninen tausta				
Valkoihoisia	306 / 346 (88 %)	301 / 352 (86 %)	255 / 284 (90 %)	238 / 285 (84 %)
Afroamerikkalainen / afrikkalainen perimä / muu	55 / 65 (85 %)	50 / 59 (85 %)	109 / 130 (84 %)	99 / 133 (74 %)
Ikä (vuotta)				
< 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 %)
CD4-solun määrän muutos lähtötasosta, mediaani	230	230	246‡	187‡

* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan.

† Sisältää potilaat, jotka vaihtoivat peruslääkehoidon uuteen lääkeryhmään tai vaihtoivat peruslääkehoidon, jota ei ollut sallittu tutkimussuunnitelmassa, tai tehottomuuden vuoksi ennen viikkoa 48 (vain SPRING-2-tutkimus), potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksessa ennen viikkoa 48 tehon puuttumisen

tai häviämisen vuoksi, ja potilaat, joiden virusmäärä oli ≥ 50 kopiota viikon 48 kohdalla.

‡ Hoitojen välinen ero (korjattu keskiarvo) oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,001$).

Viikon 48 kohdalla dolutegraviiri oli vertailukelpoinen (non-inferiority) raltegraviirin kanssa SPRING-2-tutkimuksessa. SINGLE-tutkimuksessa dolutegraviiri+ABC/3TC oli tehokkaampi kuin efavirensi/TDF/FTC ($p=0,003$), taulukko 4 (yllä). SINGLE-tutkimuksessa mediaaniaika virologisen vasteen saavuttamiselle oli lyhyempi dolutegraviirilla hoidetuilla potilailla (28 päivää verrattuna 84 päivään, $p < 0,0001$ analyysi ennalta määriteltä ja toistuvat havainnot oli huomioitu).

Viikon 96 tulokset olivat yhdenmukaiset viikon 48 tulosten kanssa. SPRING-2-tutkimuksessa dolutegraviiri teho oli edelleen vertailukelpoinen (non-inferiority) raltegraviirin kanssa (virologinen vaste 81 %:lla vs. 76 %:lla potilaista) ja mediaanimuutos CD4-solumäärissä oli 276 vs. 264 solua/mm³. SINGLE-tutkimuksessa dolutegraviiri+ABC/3TC oli edelleen tehokkaampi kuin EFV/TDF/FTC (virologinen vaste 80 %:lla vs. 72 %:lla potilaista, hoidollinen ero 8,0 % (2,3; 13,8), $p=0,006$ ja CD4-solumäärien muutoksen korjattu keskiarvo oli 325 vs. 281 solua/mm³. Virologinen vaste säilyi viikon 144 kohdalla SINGLE-tutkimuksen avoimessa vaiheessa, dolutegraviiri+ABC/3TC-haara (71 %) oli parempi kuin EFV/TDF/FTC-haara (63 %). Hoidollinen ero oli 8,3 % (2,0; 14,6).

Avoimessa, satunnaistetussa vertailuvalmistekontrolloidussa FLAMINGO-tutkimuksessa (ING114915), 484 HIV-1 infektoitunutta aikuista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, saivat yhden annoksen joko 50 mg dolutegraviiria (n=242) tai darunaviiri/ritonaviiria (DRV/r) 800 mg/100 mg kerran päivässä. Molemmat lääkkeet annosteltiin ABC/3TC:n tai TDF/FTC:n kanssa. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 34 vuotta, 15 % oli naisia, 28 % oli muita kuin valkoihoisia, 10 %:lla oli samanaikainen hepatiitti B ja/tai C -infektio ja 3 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Nämä ominaisuudet olivat samankaltaisia molemmissa hoitoryhmissä. Virologinen vaste (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) dolutegraviiri-ryhmässä (90 %) oli parempi kuin DRV/r-ryhmässä (83 %) viikon 48 kohdalla. Hoitotulosten ero ja 95 %:n luottamusväli vakioinnin jälkeen 7,1 % (0,9; 13,2), $p=0,025$. Virologinen vaste dolutegraviiri-ryhmässä (80 %) oli parempi kuin DRV/r-ryhmässä (68 %) viikon 96 kohdalla, (korjattu hoitojen välinen ero [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 %:n luottamusväli: [4,7; 20,2]).

GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543) olivat identtiset 148 viikon pituiset satunnaistetut, kaksoissokkoutetut tutkimukset, joissa 1 433 aikuista HIV-1-positiivista tutkittavaa, jotka eivät olleet saaneet aiemmin retroviruslääkkeitä, satunnaistettiin saamaan joko kahden lääkkeen yhdistelmähoitona dolutegraviiria (50 mg) ja lamivudiinia (300 mg) kerran vuorokaudessa, tai kolmen lääkkeen yhdistelmähoitona dolutegraviiria (50 mg kerran vuorokaudessa) ja kiinteäannoksista TDF/FTC-valmistetta. Tutkimukseenottohetkellä tutkittavien plasman HIV-1-RNA-määrä oli 1 000 kopiota/ml – $\leq 500\,000$ kopiota/ml. Lähtötasotietojen yhdistetyn analyysin mukaan potilaiden mediaani-ikä oli 33 vuotta, 15 % oli naispuolisia, 32 % oli ei-valkoihoisia, 6 %:lla oli samanaikaisesti hepatiitti C -infektio ja 9 %:lla oli CDC-luokan 3 tauti. Noin kolmanneksella potilaista oli muun kuin B-alatyypin HIV-infektio. Nämä ominaisuudet olivat samaa luokkaa eri hoitoryhmissä. Viikon 48 kohdalla dolutegraviiri- ja lamivudiiniryhmässä virologinen suppressio (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) oli vähintään samanveroinen kuin dolutegraviiria ja TDF/FTC-valmistetta saaneessa ryhmässä, ks. taulukko 5. Tietojen yhdistetyn analyysin tulokset vastasivat yksittäisten tutkimusten tuloksia, joissa ensisijainen päätetapahtuma (ero niiden potilaiden osuudessa, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48 Snapshot-algoritmin perusteella) saavutettiin. Korjattu ero oli -2,6 % (95 % CI -6,7; 1,5) GEMINI-1-tutkimuksessa ja -0,7 % (95 % CI -4,3; 2,9) GEMINI-2-tutkimuksessa, kun ennalta määriteltä vähintään samanveroisuuden raja-arvo oli 10 %.

Taulukko 5 Hoitovaste (< 50 kopiota/ml, Snapshot) GEMINI 1 + 2 -tutkimuksissa, yhdistetyt tiedot.

	DTG + 3TC (N = 716) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Kaikki potilaat	655/716 (91)	669/717 (93)
	Korjattu ero -1,7 % (95 % CI -4,4; 1,1) ^a	
Lähtötilanteen HIV-1-RNA-kopiomäärän mukaan		

≤ 100 000 kopiota/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100 000 kopiota/ml	129/140 (92)	138/150 (92)
CD4-positiivisten solujen määrän mukaan		
≤ 200 solua/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 solua/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
HIV-1-alityypin mukaan		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Muu kuin B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound-ilmiö viikkoon 48 mennessä ^b		
	6 (< 1)	4 (< 1)
CD4-solumäärän keskimuutos lähtötilanteesta viikolla 48, solua/mm ³		
	224	217
^a Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan: plasman HIV-1-RNA-määrä (≤ 100 000 kopiota/ml vs. > 100 000 kopiota/ml) ja CD4-positiivisten solujen määrä (≤ 200 solua/mm ³ vs. > 200 solua/mm ³).		
^b Vahvistettu plasman HIV-1-RNA-määrän suureneminen tasolle ≥ 200 kopiota/ml, kun kopiomäärä oli aiemmin vahvistetusti suppressoitu tasolle < 200 kopiota/ml.		

Hoidon aikana ilmaantunut resistenssi aiemmin hoitamattomilla potilailla, joiden hoito epäonnistui
Hoidon myötä ilmenneitä primaariresistenssitapauksia integraasi- tai NRTI-ryhmälle ei nähty 96 viikon aikana SPRING-2- tai FLAMINGO-tutkimuksen eikä 144 viikon aikana SINGLE-tutkimuksen dolutegraviirihaarassa. Vertailuvalmistehaaroista FLAMINGO-tutkimuksen darunaviiri/r – haarassa ei myöskään nähty näitä hoidon myötä ilmenneitä resistenssejä. SPRING-2-tutkimuksen RAL-haarassa neljän potilaan hoito epäonnistui. Heillä todettiin merkittäviä NRTI-mutaatioita ja yhdellä potilaalla ilmeni raltegraviiri-resistenssi. SINGLE-tutkimuksen EFV/TDF/FTC-haarassa kuuden potilaan hoito epäonnistui. Heillä todettiin NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita ja yhdelle potilaalle kehittyi merkittävä NRTI-mutaatio. GEMINI-1- ja GEMINI-2-tutkimuksissa ei viikkoon 48 mennessä todettu yhtään hoidon aikana kehittyntä resistenssitapausta integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille sen paremmin DTG+3TC-ryhmässä kuin DTG+TDF/FTC-verrokkiryhmässä.

Potilaat, joiden aikaisempi hoito oli epäonnistunut mutta jotka eivät olleet aiemmin saaneet integraasiryhmän lääkkeitä

Kaksoissokkoutetussa kansainvälisessä SAILING-monikeskustutkimuksessa (ING111762) oli mukana 719 aikuispotilasta, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä (ART). Potilaat saivat satunnaistetusti joko dolutegraviiria 50 mg kerran vuorokaudessa tai raltegraviiriä 400 mg kahdesti vuorokaudessa yhdistettynä tutkijan valitsemaan perushoito-ohjelmaan, johon sisältyi enintään kaksi lääkettä (joista ainakin yksi oli täysin tehokas lääke). Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 43 vuotta, 32 % oli naisia, 50 % muita kuin valkoihoisia, 16 %:lla oli samanaikainen B- ja/tai C-hepatiitti ja 46 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Kaikki potilaat olivat resistenttejä vähintään kahdelle ART-lääkeryhmälle ja 49 % vähintään kolmelle ART-lääkeryhmälle lähtötilanteessa.

Taulukossa 6 ovat SAILING-tutkimuksen viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien ominaisuuksien mukaan).

Taulukko 6 Hoitovaste SAILING-tutkimuksessa viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, < 50 kopiota/ml)

	Dolutegraviiri 50 mg kerran vuorokaudessa + perushoito-ohjelma N = 354§	RAL 400 mg kahdesti vuorokaudessa + perushoito-ohjelma N = 361§
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml	71 %	64 %
Korjattu hoitojen välinen ero‡	7,4 % (95 % CI: 0,7 %, 14,2 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen	20 %	28 %
HIV-1 RNA <50 kopiota/ml lähtötilanteen ominaisuuksien perusteella		
Virusmäärä lähtötilanteessa (kopiota/ml)		

≤ 50 000 kopiota/ml	186 / 249 (75 %)	180 / 254 (71 %)
> 50 000 kopiota/ml	65 / 105 (62 %)	50 / 107 (47 %)
CD4-positiivisia soluja (solua/ mm³) lähtötilanteessa		
<50	33 / 62 (53 %)	30 / 59 (51 %)
50 – < 200	77 / 111 (69 %)	76 / 125 (61 %)
200 – < 350	64 / 82 (78 %)	53 / 79 (67 %)
≥ 350	77 / 99 (78 %)	71 / 98 (72 %)
Perushoito-ohjelman mukaan		
Genotyypitykseen perustuva herkkyysluku* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Genotyypitykseen perustuva herkkyysluku* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
DRV:n käyttö perushoito-ohjelmassa		
Ei DRV:tä	143 / 214 (67 %)	126 / 209 (60 %)
DRV:n käyttö primaaristen PI-mutaatioiden kanssa	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)
DRV:n käyttö ilman primaarisia PI-mutaatioita	50 / 72 (69 %)	54 / 77 (70 %)
Sukupuolen mukaan		
Miehet	172 / 247 (70 %)	156 / 238 (66 %)
Naiset	79 / 107 (74 %)	74 / 123 (60 %)
Etnisen taustan mukaan		
Valkoihoiset	133 / 178 (75 %)	125 / 175 (71 %)
Afroamerikkalainen / afrikkalainen perimä / muu	118 / 175 (67 %)	105 / 185 (57 %)
Iän (vuotta) mukaan		
< 50	196 / 269 (73 %)	172 / 277 (62 %)
≥ 50	55 / 85 (65 %)	58 / 84 (69 %)
HIV-alatyypin mukaan		
Alatyyppi B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
Alatyyppi C	34 / 55 (62 %)	29 / 48 (60 %)
Muu†	43 / 57 (75 %)	42 / 67 (63 %)
CD4-positiivisten T-solujen lisääntyminen (solua/mm ³), keskiarvo	162	153
‡ Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan. § 4 potilasta suljettiin pois tehon analyysistä yhden tutkimuskeskuksen aineiston puutteiden vuoksi. * Genotyypitykseen perustuva herkkyysluku (GSS) määriteltiin niiden perushoito-ohjelmaan kuuluvien retroviruslääkkeiden kokonaismääräksi, joille potilaan virusisolaatti todettiin herkäksi lähtötilanteessa genotyypisten resistenssitutkimusten perusteella. † Muut alatyypit olivat: Yhdistelmä (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), kaikki muut < 10.		

SAILING-tutkimuksessa virusvaste (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) Tivicay-haarassa (71 %) oli tilastollisesti parempi kuin raltegraviirihaarassa (64 %) viikolla 48 (p = 0,03).

Hoidon aikana ilmaantuneesta integraasinestäjäresistenssistä johtuvia hoidon epäonnistumisia oli tilastollisesti vähemmän Tivicay-ryhmässä (4/354, 1 %) kuin raltegraviiri-ryhmässä (17/361, 5 %) (p = 0,003) (ks. tarkemmat tiedot edeltä kohdasta ”Resistenssi *in vivo*”).

Potilaat, joiden integraasinestäjiä sisältänyt aikaisempi hoito oli epäonnistunut (ja joilla oli integraasinestäjäresistenssi)

Yhden hoitohaaran avoimessa VIKING-3-monikeskustutkimuksessa (ING112574) oli mukana aikuispotilaita, joilla oli HIV-1-infektio ja joiden aikaisempi ART-hoito oli osoittautunut virologisesti tehottomaksi ja joilla oli nyt tai aiemmin todettu viitteitä raltegraviiri- ja/tai elvitegraviiri-resistenssistä. Potilaat saivat Tivicay-hoitoa 50 mg kahdesti vuorokaudessa nykyisen tehotoman perushoito-ohjelman kanssa 7 vuorokauden ajan ja optimoidun ART-perushoito-ohjelman kanssa 8. päivästä alkaen. Tutkimukseen otettiin mukaan 183 potilasta, joista 133:llä oli INI-resistenssi seulontavaiheessa ja 50:llä vain

aikaisempia viitteitä resistenssistä (mutta ei seulontavaiheessa). Raltegraviiri tai elvitegraviiri kuului osana nykyiseen tehoittamaan hoito-ohjelmaan 98 potilaalla 183:sta (muilla se oli kuulunut osana aiempiin epäonnistuneisiin hoitoihin). Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 48 vuotta, 23 % oli naisia, 29 % muita kuin valkoihoisia ja 20 %:lla oli samanaikainen B- ja/tai C-hepatiitti. CD4-positiivisten solujen määrä oli lähtötilanteessa 140 solua/mm³ (mediaani), aikaisemman retroviruslääkityksen kesto oli 14 vuotta (mediaani) ja 56 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Potilailla todettiin resistenssi useita ART-ryhmän lääkkeitä vastaan lähtötilanteessa: 79 %:lla oli ≥ 2 merkittävää NRTI-, 75 %:lla ≥ 1 merkittävä NNRTI- ja 71 %:lla ≥ 2 merkittävää PI-resistenssiin liittyvää mutaatiota; 62 %:lla oli muu kuin R5-virus.

HIV-RNA-määrän muutoksen keskiarvo lähtötasoon verrattuna 8. päivänä (ensisijainen päätetapahtuma) oli -1,4 log₁₀ kopiota/ml (95 %:n CI: -1,3 – -1,5 log₁₀, p < 0,001). Hoitovaste oli yhteydessä INI-resistenssiin liittyviin mutaatioihin lähtötilanteessa, kuten taulukosta 7 nähdään.

Taulukko 7 Virologinen vaste (8. päivänä) 7 vuorokauden toiminnallisen monoterapian (functional monotherapy) jälkeen potilailla, jotka saivat RAL/EVG-hoitoa osana nykyistä tehotonta hoito-ohjelmaa, VIKING 3

Parametrit lähtötilanteessa	DTG 50 mg kahdesti vuorokaudessa N = 88*		
	n	Plasman HIV-1-RNA-määrä, log ₁₀ solua/ml, keskiarvo (SD)	Mediaani
Johdettu IN-mutaatioryhmä lähtötilanteessa RAL/EVG-hoidon aikana			
Muu primaarimutaatio kuin Q148/H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 sekundaarimutaatio ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + ≥ 2 sekundaarimutaatio ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* 88 potilaalla 98 potilaasta, jotka saivat RAL/EVG-hoitoa osana nykyistä tehotonta hoito-ohjelmaa oli havaittavia primaarisia INI-mutaatioita lähtötilanteen ja 8. päivän HIV-1 RNA arviointituloksessa
^a Sisälsi integraasinestäjäresistenssiin liittyvät primaarimutaatiot N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
^b Sekundaarimutaatiot G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Potilailla, joilla ei todettu primaarimutaatiota lähtötilanteessa (N = 60) (eli RAL/EVG ei kuulunut osana nykyiseen tehoittamaan hoitoon), virusmäärä oli pienentynyt 1,63 log₁₀ 8. päivänä.

Toiminnallisen monoterapiavaiheen jälkeen potilailla oli mahdollisuus optimoida perushoito-ohjelmansa uudelleen, mikäli mahdollista. Yleinen vastetaso 24 viikon hoidon aika oli 69 % (126/183), joka yleisesti säilyi 48 viikon ajan: 116 potilaalla 183 potilaasta (63 %) oli HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (ITT-E Snapshot algoritmi). Kun suljettiin pois potilaat, jotka lopettivat dolutegraviirihoidon tehon puutteen vuoksi tai joiden kohdalla tutkimussuunnitelmasta oli merkittävästi poikettu (väärä dolutegraviiriannostus, käytössä tutkimussuunnitelmassa kielletty lääke), ”virologisen hoitotuloksen (VO) populaation” vastaavat vastetasot olivat 75 % (120/161, viikko 24) ja 69 % (111/160, viikko 48).

Vaste oli huonompi potilailla, joilla oli Q148-mutaatio lähtötilanteessa, ja varsinkin niillä, joilla oli ≥ 2 sekundaarimutaatiota, taulukko 8. Optimoidun perushoito-ohjelman (OBR) kokonaisherkkyysluku (OSS) ei ollut yhteydessä viikon 24 eikä viikon 48 hoitovasteeseen.

Taulukko 8 Hoitovaste lähtötilanteen resistenssin mukaan, VIKING-3 -tutkimuksen VO-populaatio (HIV-1-RNA-määrä < 50 solua/ml, Snapshot-algoritmi)

Johdettu IN-mutaatioryhmä	Viikko 24 (N=161)					Viikko 48 (N=160)
	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Yhteensä	Yhteensä
Ei IN-primaarimutaatiota ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55	38/55

					(82 %)	(69 %)
Muu primaarimutaatio kuin Q148H/K/R- ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundaarimutaatio ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 sekundaarimutaatiota ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ Vain aikaisempia tai fenotyyppejä viitteitä INI-resistenssistä. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: yhdistetty genotyyppinen ja fenotyyppinen resistenssi (Monogram Biosciences Net Assessment)						

VIKING-3-tutkimuksessa CD4-positiivisten T-solujen lukumäärän muutos lähtötasosta (mediaani) havaintoarvojen perusteella oli 61 solua/mm³ viikolla 24 ja 110 solua/mm³ viikolla 48.

Kaksoissokkoutetussa lumevertailututkimuksessa VIKING-4 (ING116529) oli mukana 30 aikuista HIV-1-potilasta, jotka olivat aikaisemmin saaneet retroviruslääkkeitä ja joilla oli seulontavaiheessa primaarinen genotyyppinen resistenssi integraasinestäjiä vastaan. Potilaat saivat satunnaistetusti joko dolutegraviiria 50 mg kahdesti vuorokaudessa tai lumevalmistetta yhdessä nykyisen tehottoman hoito-ohjelman kanssa 7 vuorokauden ajan, minkä jälkeen kaikki potilaat saivat dolutegraviiria avoimessa vaiheessa. Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 49 vuotta, 20 % oli naisia, 58 % muita kuin valkoihoisia ja 23 % sairasti samanaikaista hepatiitti B- ja/tai C-infektiota. Lähtötilanteen mediaani CD4+ solumäärä oli 160 solua/mm³, aikaisemman antiretroviraalisen hoidon (ART) keston mediaani oli 13 vuotta ja 63 %:lla oli CDC luokan C tauti. Tutkittavilla havaittiin lähtötilanteessa resistenssiä useille ART-luokan lääkkeille: 80 %:lla oli ≥2 merkittävää NRTI-, 73 % ≥1 merkittävää NNRTI-, ja 67 % ≥2 merkittävää PI-mutaatiota. 83 %:lla oli muu kuin R5-virus. 16 tutkittavalla 30:stä (53 %) oli lähtötilanteessa Q148 virus. Ensisijainen päätetapahtuma 8. päivänä osoitti, että dolutegraviiri 50 mg kahdesti vuorokaudessa oli tehokkaampi kuin lumevalmiste, kun kriteerinä on plasman HIV-1-RNA-määrän muutos lähtötasoon verrattuna. Hoitojen välisen eron korjattu keskiarvo oli -1.2 log₁₀ kopiota/ml (95 %:n CI: -1.5 – -0,8 log₁₀ kopiota/ml, p < 0,001). Tässä lumevertailututkimuksessa 8. päivän hoitovaste oli täysin samansuuntainen VIKING-3-tutkimuksen (ei lumevertailtu) tulosten kanssa, myös suhteessa lähtötilanteen integraasinestäjäresistenssin kategorioihin. Viikolla 48, 12/30 (40 %) tutkittavalla oli HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml (ITT, Snapshot algoritmi).

VIKING-3 ja VIKING-4 yhdistetyssä analyysissä (n=186, VO populaatio) 123/186 (66 %) tutkittavalla oli HIV RNA < 50 kopiota/ml viikolla 48. HIV RNA <50 kopiota/ml oli 96/126 (76 %) tutkittavalla, joilla ei ollut Q148 mutaatioita, 22/41 (54 %) tutkittavalla, joilla oli Q148+1 ja 5/19 (26 %), joilla oli Q148+≥2 sekundaarimutaatiota.

Pediatriset potilaat

Vaiheen I/II avoimessa 48 viikon monikeskustutkimuksessa (P1093/ING112578) Tivicayn farmakokineettisiä parametrejä, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa on arvioitu yhdistelmähoito-ohjelmien osana hoidettaessa HIV-1-infektiota sairastavia lapsia ja nuoria (iältään 6 – alle 18-vuotiaita), jotka ovat saaneet aikaisemmin retroviruslääkkeitä ja jotka eivät ole saaneet integraasinestäjiä.

Iän perusteella stratifioidut koehenkilöt, jotka olivat saaneet Tivicaytä (70 mg jaettuna kahteen 35 mg:n annokseen vuorokaudessa, n = 1; 50 mg kerran vuorokaudessa, n = 5; 35 mg kerran vuorokaudessa, n = 6; 25 mg kerran vuorokaudessa, n = 8; ja 20 mg kerran vuorokaudessa, n = 3) ja joille noudatettiin optimoitua perushoito-ohjelmaa (OBR).

Taulukko 9 Hoidon virologinen (Snapshot –algoritmi) ja immunologinen vaikutus vähintään 6-vuotiailla tutkittavilla P1093-tutkimuksessa

	TIVICAY ~ 1 mg/kg kerran vuorokaudessa + OBR	
	Kohortti I (12– alle 18-	Kohortti II (6– alle 12-

	vuotiaat) (n = 23)	vuotiaat) (n = 23)
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml viikolla 24, n (%)	16 (70 %)	14 (61 %)
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml viikolla 48, n (%)	14 (61 %)	-
HIV-1-RNA-määrä < 400 kopiota/ml viikolla 24, n (%)	19 (83 %)	18 (78 %)
HIV-1-RNA-määrä < 400 kopiota/ml viikolla 48, n (%)	17 (74 %)	-
Ei virologista vastetta ^a	6	3
CD4-positiivisten solujen määrä muutoksen mediaani lähtötilanteeseen nähden, solua/mm ³ prosentuaalisen muutoksen mediaani lähtötilanteeseen nähden	84 ^a 5% ^a	209 ^b 8% ^b

^a Viikon 48 CD4-positiivisten solujen määrä on laskettu 22 tutkittavan perusteella.

^b Viikon 24 CD4-positiivisten solujen määrä on laskettu 21 tutkittavan perusteella.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Tivicay-valmisteiden käytöstä 4 viikon – alle 6 vuoden ikäisten pediatristen potilasryhmien HIV-infektion hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Dolutegraviiriin ja lamivudiiniin käytöstä kahden lääkkeen yhdistelmähoitona pediatristen potilaiden hoidossa ei ole tietoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Dolutegraviiriin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä tutkittavilla ja HIV-potilailla. Dolutegraviiriin farmakokineettiset vaihtelut ovat vähäisiä tai kohtalaisia. Vaiheen I tutkimuksissa, joissa oli mukana terveitä tutkittavia, tutkittavien yksilöiden välinen variaatiokerroin (CVb%) oli AUC- ja C_{max}-arvojen osalta ~20–40 % ja C_t-arvon osalta 30–65 % kaikissa tutkimuksissa. Yksilöiden väliset dolutegraviiriin farmakokineettiset vaihtelut olivat suurempia HIV-potilailla kuin terveillä tutkittavilla. Yksilökohtainen vaihtelevuus (CVw%) on vähäisempää kuin yksilöiden välinen vaihtelevuus.

Biologista samanarvoisuutta ei ole yksiselitteisesti esitetty 1x50 mg tablettille verrattuna 5x10 mg tablettiin. Siksi 50 mg kerran päivässä annosta ei tule antaa viitenä 10 mg tablettina.

Imeytyminen

Dolutegraviiri imeytyy nopeasti suun kautta annettuna, ja aika huippupitoisuuden saavuttamiseen (T_{max}) oli 2–3 tuntia (mediaani) tabletteina annetun annoksen jälkeen.

Ruoka lisäsi ja hidasti dolutegraviiriin imeytymistä. Dolutegraviiriin hyötyosuus riippuu aterian koostumuksesta: dolutegraviiriin AUC_(0-∞)-arvo suureni vähärasvaisen aterian jälkeen 33 %, kohtalaisesti rasvaa sisältäneen aterian jälkeen 41 % ja runsasrasvaisen aterian jälkeen 66 %, C_{max}-arvo suureni vastaavasti 46 %, 52 % ja 67 %, ja T_{max} piteni 3:een, 4:ään ja 5 tuntiin. Tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen T_{max} oli 2 tuntia. Nämä nousut saattavat olla kliinisesti merkittäviä tietyn integraasineestäjäresistenssin yhteydessä. Siksi suositellaan, että HIV-infektoituneet potilaat, joilla on integraasineestäjäresistenssi, ottavat Tivicayn ruokailun yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Dolutegraviiriin absoluuttista hyötyosuutta ei ole määritetty.

Jakautuminen

Dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* -tulosten perusteella. Näennäinen jakautumistilavuus on HIV-potilailla 17–20 litraa populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella. Dolutegraviiriin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole riippuvainen dolutegraviiriin

pitoisuudesta. Lääkeaineeseen liittyvän radioaktiivisuuden suhde, mitattuna kokoverestä ja plasmasta, oli keskimäärin 0,441–0,535, mikä osoitti, että radioaktiivisuuden kiinnittyminen verisolukomponentteihin oli hyvin vähäistä. Dolutegraviirin sitoutumaton fraktio plasmassa suurenee, kun seerumin albumiinipitoisuus on pieni (< 35 g/l), kuten kohtalaisen maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

Dolutegraviiria tavataan aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa). Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmana, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (samantasoinen kuin sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa ja suurempi kuin IC50).

Dolutegraviiria tavataan naisten ja miesten genitaalialueella. AUC-arvot kohdunkaulan ja emättimen eritteessä sekä kohdunkaulan ja emättimen kudoksissa olivat 6–10 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana. AUC-arvo oli siemennesteessä 7 % ja peräsuolen kudoksessa 17 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana.

Biotransformaatio

Dolutegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä glukuronidaatioreitin kautta ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta. Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 53 % erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappeen erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua edelleen suolen lumenissa takaisin lähtöaineeksi. Suun kautta annetusta koko annoksesta 32 % erittyy virtsaan dolutegraviirin eetteri-glukuronidina (18,9 % koko annoksesta), N-dealkylaatiometaboliittina (3,6 % koko annoksesta) ja metaboliittina, jota muodostuu, kun bentseenirenkaaseen liittynyt hiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

Yhteisvaikutukset

In vitro dolutegraviirilla ei ollut suoraa vaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus (IC50 > 50 µM) sytokromi P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A-entsyymeihin, uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasiin (UGT)1A1 tai UGT2B7 tai kuljettajaproteiineihin Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 tai MRP4. *In vitro* dolutegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymin toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien enstyymien tai kulettajaproteiinien substraatteja (ks. kohta 4.5).

In vitro dolutegraviiri ei ollut ihmisen OATP1B1 -, OATP1B3 - eikä OCT1-kuljettajaproteiinin substraatti.

Eliminaatio

Dolutegraviirin terminaalinen puoliintumisaika on ~14 tuntia. Suun kautta annetun annoksen jälkeen näennäinen puhdistuma (CL/F) on HIV-potilailla noin 1 litra/tunti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Lineaarisuus/epälineaarisuus

Dolutegraviirin farmakokinetiikan lineaarisuus riippuu annoksesta ja lääkemuodosta. Tablettiformulaatioina suun kautta annetun dolutegraviirin farmakokinetiikka oli yleensä epälineaarinen, ja plasman lääkeainealtistus suureni vähemmän kuin suhteessa annokseen välillä 2–100 mg. Dolutegraviirialtistus näyttää kuitenkin suurenevan suhteessa annokseen välillä 25–50 mg tabletteina annettuna. Kun annostus oli 50 mg kahdesti vuorokaudessa, altistus oli 24 tunnin aikana noin kaksinkertainen verrattuna annostukseen 50 mg kerran vuorokaudessa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Satunnaistetussa annoksenmääritystutkimuksessa, jossa HIV-1-infektiota sairastaville potilaille annettiin pelkkää dolutegraviiria (ING111521), antiviraalinen teho alkoi nopeasti ja oli annoksesta riippuvainen. HIV-1-RNA-määrän lasku oli 11. päivänä $2,5 \log_{10}$ (keskiarvo), kun annos oli 50 mg. Tämä antiviraalinen vaste säilyi 3–4 vuorokautta viimeisen annoksen jälkeen 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä.

PK/PD mallinnus, jossa käytettiin yhdistettyjä tietoja integraasiresistenteillä potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista suosittaa, että annoksen korottaminen 50 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa saattaa lisätä dolutegraviirin tehokkuutta potilailla, joilla on integraasinestäjäresistenssi ja joiden hoitovaihtoehtojen määrä on rajallinen edenneen moniluokkaresistenssin vuoksi. Vasteen saaneiden osuuden (HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml) ennustettiin nousevan noin 4-18 % viikolla 24 niillä tutkittavilla, joilla oli Q148+ ≥ 2 sekundaarimutaatiota kohdissa G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Vaikka näitä simuloituja tuloksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, tätä korkeaa annosta voidaan harkita tapauksissa, joissa on Q148 + ≥ 2 sekundaarimutaatiota kohdissa G140A/C/S, E138A/K/T, L74I ja potilaalla on yleisesti rajallinen määrä hoitovaihtoehtoja edenneen moniluokkaresistenssin vuoksi. Annoksesta 100 mg kaksi kertaa vuorokaudessa ei ole kliinisiä teho- eikä turvallisuustietoja. Samanaikainen atatsanaviirihoito lisää huomattavasti altistusta dolutegraviirille eikä sitä tule käyttää samanaikaisesti tämän korkean annoksen kanssa, koska lopputuloksena olevan dolutegraviirialtistuksen turvallisuutta ei ole varmistettu.

Erityisryhmät

Lapset

Kun Tivicay-valmistetta annettiin 50 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 10 nuorelle (ikäjakauma 12 – < 18 vuotta), joilla oli HIV-1-infektio ja jotka olivat saaneet aikaisemmin retroviruslääkkeitä, dolutegraviirin farmakokinetiikka osoitti, että dolutegraviirialtistus oli verrattavissa samaa annostusta saaneiden aikuisten altistukseen. Valmisteen farmakokinetiikkaa arvioitiin yhdellätoista 6–12-vuotiaalla lapsella. Arviointi osoitti, että 25 mg dolutegraviiria kerran vuorokaudessa saaneiden vähintään 20 kg painavien potilaiden ja 35 mg kerran vuorokaudessa saaneiden vähintään 30 kg painavien potilaiden dolutegraviirialtistus oli verrattavissa aikuisten altistukseen. Lisäksi populaatiofarmakokineettinen mallinnus ja simulaatioanalyysit osoittivat, että annettaessa Tivicay-tabletteja potilaan painon mukaan määritellyllä annostuksella (20 mg, 25 mg, 35 mg tai 50 mg) vähintään 6-vuotiaille lapsille, jotka painoivat vähintään 15 kg, altistus oli verrattavissa aikuisilla havaittuun altistukseen (50 mg), ja alimassa painoryhmässä 15 – alle 20 kg aikuisten altistusta vastaava altistus saatiin 20 mg:n vuorokausiannoksella.

Iäkkäät potilaat

Dolutegraviirista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustui HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten potilaiden tietoihin, osoitti, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dolutegraviirialtistukseen.

Dolutegraviirista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja yli 65-vuotiaista tutkittavista.

Munuaisten vajaatoiminta

Muuttumattoman lääkeaineen poistumisella munuaisten kautta on vain vähäinen merkitys dolutegraviirin eliminoitumisessa. Dolutegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodosnopeus < 30 ml/min) sairastavilla potilailla ja vastaavilla terveillä verrokeilla. Dolutegraviirialtistus pieneni noin 40 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ryhmässä. Pienenemisen mekanismia ei tunneta. Annostuksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa. Tivicay-valmistetta ei ole tutkittu dialyysipotilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Dolutegraviiri metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Dolutegraviiria annettiin 50 mg:n kerta-annoksena kahdeksalle tutkittavalle, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja kahdeksalle vastaavalle terveelle aikuiselle. Vaikka dolutegraviirin kokonaispitoisuus plasmassa oli molemmissa ryhmissä samanlainen, sitoutumattoman dolutegraviirin pitoisuus oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä verrokeilla. Annostuksen

muuttamista ei katsota tarpeelliseksi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoiminta sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta Tivicayn farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit

Ei ole viitteitä siitä, että lääkkeitä metaboloivien entsyymien yleiset polymorfismit muuttaisivat dolutegraviirin farmakokinetiikkaa kliinisesti merkittävästi. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta terveiltä tutkittavilta kerätyistä farmakogenomisista näytteistä tehty meta-analyysi osoitti, että kun tutkittavilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi hidas dolutegraviirimetabolia (n = 7), dolutegraviirin puhdistuma pieneni 32 % ja AUC-arvo suureni 46 % verrattuna tutkittaviin, joilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi normaali UGT1A1-entsyymin kautta välittyvä metabolia (n = 41).

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista osoittivat, että sukupuoli ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit aikuisten tutkittavien vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimusten yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista, osoittivat, että etninen tausta ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Japanilaisille tutkittaville kerta-annoksena suun kautta annetun dolutegraviirin farmakokinetiikka näytti vastaavan länsimaisilla (yhdyksvaltaisilla) tutkittavilla todettuja farmakokineettisiä parametrejä.

Samanaikainen B- tai C-hepatiitti

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei samanaikainen C-hepatiitti-infektio vaikuttanut kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Samanaikaista B-hepatiittia sairastavista tutkittavista on vain vähän tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dolutegraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkässoluja, eikä jyrsijöiden mikrotomatestissä *in vivo*. Dolutegraviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Dolutegraviiri ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien fertiiliteettiin, kun suurin tutkittu annos oli 1000 mg/kg/vrk (24-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg kahdesti vuorokaudessa AUC-arvon perusteella).

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille rotille suun kautta enintään 1000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–17. päivänä, sillä ei ollut emoon eikä yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (27-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg kahdesti vuorokaudessa AUC-arvon perusteella).

Nuorilla rotilla tehdyssä toksisuustutkimuksessa dolutegraviirin antaminen vuorokausiannoksella 75 mg/kg aiheutti kahden rotanpoikasen kuoleman ennen vieroitusta. Vieroitusta edeltäneellä ajanjaksolla keskimääräinen painon nousu väheni tässä ryhmässä ja tämä vaikutus jatkui koko tutkimuksen ajan naarasrotilla vieroituksen jälkeen. Systeeminen dolutegraviirialtistus oli tällä annoksella (AUC-arvon perusteella) noin 17–20 kertaa suurempi kuin ihmisillä, kun käytetään pediatrialle potilaille suositeltua altistusta. Nuorilla yksilöillä ei todettu uusia kohde-elimiä täysikasvuisiin verrattuna. Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa kehittyvien jälkeläisten painon havaittiin pienentyneen imetyksen aikana emolle toksisella annoksella (noin 27-kertainen verrattuna altistukseen ihmisellä, kun käytetään ihmiselle suositeltua enimmäisannosta).

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille kaniineille suun kautta enintään 1000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–18. päivänä, sillä ei ollut yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (0,40-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg kahdesti vuorokaudessa

AUC-arvon perusteella). Kaniineilla havaittiin emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (heikentynyt ravinnonkulutus, ulosteen-/virtsanerityksen niukkuus/puuttuminen, hidastunut painonnousu) annostasolla 1000 mg/kg (0,40-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg kahdesti vuorokaudessa AUC-arvon perusteella).

Suurten päivittäisten dolutegraviiriannosten pitkäaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto enintään 38 viikkoa). Dolutegraviirin ensisijainen vaikutus oli gastrointestinaalinen intoleranssi tai ärsytys, jota todettiin sekä rotilla että apinoilla annostasolla, joiden aiheuttama systeeminen altistus oli rotilla noin 21-kertainen ja apinoilla 0,82-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg kahdesti vuorokaudessa AUC-arvon perusteella. Koska gastrointestinaalisen intoleranssin katsotaan johtuvan vaikuttavan aineen paikallisesta annostelusta, yksiköt mg/kg tai mg/m² ovat sopivia turvallisuuden määrittäjiä tämän toksisuuden osalta. Gastrointestinaalista intoleranssia esiintyi apinoilla, kun annos oli 15-kertainen verrattuna ihmisen vastaavaan mg/kg-annokseen (verrattu 50 kiloiseen ihmiseen) ja 5-kertainen verrattuna ihmisen mg/m²-annokseen kliinisellä annoksella 50 mg kahdesti vuorokaudessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni (K29/32)
Natriumtärkkelysglykolaatti
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällys:

Polyvinyylialkoholi – osittain hydrolysoitu
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli
Talkki
Keltainen rautaoksidi (E172) (25 mg:n ja 50 mg:n tabletit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

5 vuotta

Tivicay 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

4 vuotta

Tivicay 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

5 vuotta

6.4 Säilytys

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta. Älä niele kuivausainetta.

Tivicay 25 mg ja 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropyleenistä valmistettu turvakierrekorkki ja polyetyleenillä päällystetty, induktiokuumennuksella saumattu tiiviste. Purkeissa on 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Purkki sisältää kuivausaineen.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.1.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.9.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla [_____](#) .

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 10 mg dolutegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta. Älä niele kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tivicay 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivicay 10 mg tabletit
dolutegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 10 mg dolutegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta. Älä niele kuivausainetta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivicay 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 25 mg dolutegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

tivicay 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivicay 25 mg tabletit
dolutegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 25 mg dolutegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivicay 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

tivicay 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivicay 50 mg tabletit
dolutegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP {KK/VVVV}

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tivicay 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tivicay 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

dolutegraviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Tivicay on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tivicayta
3. Miten Tivicayta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tivicayn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Tivicay on ja mihin sitä käytetään

Tivicayn vaikuttava aine on dolutegraviiri. Dolutegraviiri kuuluu retroviruslääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä *integraasinestäjät*.

Tivicay on tarkoitettu **HIV:n (ihmisen immuunikatoviruksen) aiheuttaman infektion** hoitoon aikuisille, nuorille ja yli 6-vuotiaille vähintään 15 kg painaville lapsille.

Tivicay ei paranna HIV-infektiota. Se vähentää virusten määrää elimistössä ja pitää sen määrän alhaisella tasolla. Tämän seurauksena myös CD4-solujen määrä veressä suurenee. CD4-solut ovat tietyn tyyppisiä veren valkosoluja, joilla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

Tivicay-hoito ei tehoa kaikkiin ihmisiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoidon tehoa.

Tivicayta käytetään aina yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa (*yhdistelmähoito*). Jotta HIV-infektio saataisiin hallintaan ja sairauden paheneminen voitaisiin estää, sinun on jatkettava kaikkien lääkkeiden käyttöä, ellei lääkäri kehota sinua lopettamaan niiden käyttöä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tivicayta

Älä ota Tivicayta:

- jos olet allerginen dolutegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
 - jos käytät lääkettä, jonka vaikuttava aine on dofetilidi (käytetään sydänsairauksien hoitoon).
- Kerro lääkärille, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville ihmisille voi kehittyä myös muita ongelmia, jotka voivat olla vakavia. Näitä ovat:

- infektioiden ja tulehduksen oireet
- nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet.

Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun käytät Tivicayta.

→ **Lue tämän pakkausselosteen kappale 4.**

Suojele muita ihmisiä

HIV-infektio tarttuu seksuaalisessa kontaktissa HI-virusta kantavan henkilön kanssa tai HIV-tartunnan saaneen henkilön verestä (esimerkiksi, jos käytetään samaa injektioneulaa). Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 6-vuotiaille lapsille, alle 15 kg painaville lapsille tai lapsille, joiden HIV-infektio on vastustuskykyinen eli resistentti muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille. Tivicayta ei ole vielä tutkittu alle 6-vuotiaiden tai alle 15 kg painavien lasten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Tivicay

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai suunnittelet muiden lääkkeiden ottamista.

Älä ota Tivicayta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:

- dofetilidi, jota käytetään **sydänsairauksien** hoitoon.

Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Tivicayn tehoon tai lisätä haittavaikutusten vaaraa. Tivicay voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos käytät mitä tahansa *seuraavassa luettelossa* mainittua lääkettä:

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon
- **antasidit**, joita käytetään **ruoansulatusvaivojen** ja **närästyksen** hoitoon. **Älä ota antasidia** 6 tunnin aikana ennen Tivicay-annoksen ottamista tai vähintään 2 tunnin aikana Tivicayn ottamisen jälkeen. (*Ks. myös kohta 3.*)
- kalsium, rauta- ja monivitamiinivalmisteet. **Älä ota kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteita** 6 tunnin aikana ennen Tivicay-annoksen ottamista tai vähintään 2 tunnin aikana Tivicayn ottamisen jälkeen (*ks. myös kohta 3*).
- etraviriini, efavirensi, fosamprenaviiri-ritonaviiri-yhdistelmä, nevirapiini tai tipranaviiri-ritonaviiri-yhdistelmä, joita käytetään **HIV-infektion** hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden** hoitoon
- fenytoiini ja fenobarbitaali, joita käytetään **epilepsian** hoitoon
- okskarbatsepiini ja karbamatsepiini, joita käytetään **epilepsian** tai **kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), joka on **masennuksen** hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin näistä. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai määrätä ylimääräisiä seurantakäyntejä.

Raskaus

Jos olet raskaana, tulet raskaaksi tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** Tivicay-hoidon riskeistä ja hyödyistä.

Tivicayn ottaminen raskaaksi tulemisen aikaan tai raskauden 12 ensimmäisen viikon aikana voi suurentaa hermostoputken kehityshäiriön, kuten spina bifidan (selkärankahalkion), kaltaisen synnynnäisen vian riskiä. Jos voit tulla raskaaksi Tivicaytä käyttäessäsi, sinun täytyy käyttää luotettavaa estemenetelmään perustuvaa ehkäisyä (esimerkiksi kondomia) muiden ehkäisymenetelmien, kuten ehkäisytablettien tai muiden hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden (esimerkiksi kapselien tai injektion), kanssa raskauden ehkäisemiseksi.

Kerro lääkärillesi heti, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri tarkistaa lääkityksesi. Älä lopeta Tivicayn käyttöä keskustelematta siitä lääkärisi kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle ja syntymättömälle lapsellesi.

Imetys

HIV-positiiviset naiset eivät saa imettää, koska HIV saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Ei tiedetä erittyvätkö Tivicayn sisältämät aineet rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä:

→ **Keskustele välittömästi lääkärin kanssa.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tivicay voi aiheuttaa huimausta ja muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

→ Älä aja tai käytä koneita, ellei ole varma, ettei havaintokykyysi ole heikentynyt.

3. Miten Tivicayta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Tavanomainen annos on yksi 50 mg:n tabletti **kerran vuorokaudessa**.
- Jos käytät tiettyjä **muuta lääkkeitä**, annos on yksi 50 mg:n tabletti **kaksi kertaa vuorokaudessa**.
- **Jos HIV on resistentti** muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille, tavanomainen Tivicay-annos on yksi 50 mg:n tabletti **kaksi kertaa vuorokaudessa**.

Lääkäri päättää, mikä on oikea Tivicay-annos sinulle.

Niele tabletti nesteen kera. Tivicay voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Kun Tivicay otetaan kahdesti vuorokaudessa, lääkäri saattaa neuvoa sinua ottamaan sen ruoan kanssa.

50 mg annos pitää ottaa yhtenä 50 mg tablettina. Sitä ei pidä ottaa viitenä 10 mg tablettina.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lapset ja nuoret, jotka painavat vähintään 40 kg, voivat ottaa aikuisten annoksen eli yksi tabletti (50 mg) kerran vuorokaudessa. Tivicay-hoitoa ei saa antaa lapsille ja nuorille, joiden **HIV-infektio on resistentti** muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille.

Lääkäri päättää oikean Tivicay-annoksen 6–12-vuotiaalle lapselle lapsen painon mukaan.

Antasidit

Antasidit, joita käytetään ruoansulatusvaivojen ja närästyksen hoitoon, voivat estää Tivicayn imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Älä ota antasidia 6 tunnin aikana ennen Tivicay-annoksen ottamista tai vähintään 2 tunnin aikana Tivicayn ottamisen jälkeen. Muut mahalaukun happamuutta vähentävät lääkkeet, kuten ranitidiini ja omepratsoli, voidaan ottaa samaan aikaan Tivicayn kanssa.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita mahalaukun happamuutta vähentävien lääkkeiden käytöstä Tivicayn kanssa.

Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet

Kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteet voivat estää Tivicayn imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Älä ota kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteita 6 tunnin aikana ennen Tivicay-annoksen ottamista tai vähintään 2 tunnin aikana Tivicayn ottamisen jälkeen

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita kalsium-, rauta- tai monivitamiinivalmisteiden käytöstä Tivicayn kanssa.

Jos otat enemmän Tivicayta kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Tivicay-tablettia, **kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista**. Näytä heille Tivicay-pakkaus, jos mahdollista.

Jos unohdat ottaa Tivicayn

Jos olet unohtanut annoksen, ota se mahdollisimman pian. Jos kuitenkin seuraava annos pitäisi ottaa jo alle 4 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Jatka sitten hoitoa kuten ennenkin.

→ **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta Tivicayn käyttöä kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä.

Jatka Tivicayn käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta sen käyttöä, ellei lääkäri kehota lopettamaan hoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergiset reaktiot

Nämä ovat Tivicay-hoitoa saavilla ihmisillä melko harvinaisia. Oireita ovat:

- ihottuma
- kuume
- energian puute (*väsymys*)
- turvotus, joskus kasvojen tai suun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- lihas- tai nivelsäryt.

→ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**. Lääkäri saattaa määrätä maksa- tai munuaistutkimuksia tai verikokeita, ja Tivicay-hoito saatetaan lopettaa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä**:

- päänsärky
- ripuli
- huonovointisuus (*pahoinvointi*).

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla kymmenestä**:

- ihottuma
- kutina
- oksentelu
- vatsakipu
- vatsavaivat
- unettomuus
- huimaus
- poikkeavat unet
- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- ahdistuneisuus
- energian puute (*väsymys*)
- ilmavaivat
- kohonneet maksaentsyymiarvot

- lihasten tuottamien entsyymien (*kreatiini*kinaasi) kohonneet arvot.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla sadasta:**

- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- itsemurhayritys*
- itsemurha-ajatukset*
- nivelkipu
- lihaskipu.

* erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään yhdellä potilaalla tuhannesta:**

- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa).

Infektion ja tulehduksen oireet

Pitkälle edenneessä HIV-infektiossa (AIDS) elimistön puolustuskyky (immuunijärjestelmä) on heikentynyt ja vakavien infektioiden (*opportunististen infektioiden*) riski suurenee. Tällaiset infektiot ovat voineet olla ”piileviä” eikä heikko immuunijärjestelmä ole havainnut niitä ennen kuin hoito aloitettiin. Kun hoito aloitetaan, immuunijärjestelmä vahvistuu, ja se saattaa hyökätä infektioita vastaan. Tämä voi aiheuttaa infektion tai tulehduksen oireita. Näitä oireita ovat yleensä **kuume** ja jotkin seuraavista oireista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Joissakin harvinaisissa tapauksissa vahvistunut immuunijärjestelmä voi hyökätä myös elimistön omia kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaudet*). Autoimmuunisairauksien oireet saattavat ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua HIV-lääkityksen aloittamisesta. Oireita voivat olla:

- sydämentykytys (nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke) tai vapina
- hyperaktiivisuus (voimakas levottomuus ja ylivilkkaus)
- heikkouden tunne, joka alkaa käsistä ja jalkateristä ja etenee ylöspäin kohti vartaloa.

Jos sinulle ilmaantuu infektion ja tulehduksen oireita tai jos havaitset edellä kuvattuja oireita:

→ **Ota heti yhteyttä lääkäriin.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon neuvottelematta ensin lääkärin kanssa.

Nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet

Joillekin HIV-lääkkeiden yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä *luukuolio* eli *osteonekroosi*. Tässä sairaudessa osa luukudoksesta kuolee, koska luun verenkierto on heikentynyt. Tämän sairauden riski voi olla suurentunut:

- jos yhdistelmähoito on jatkunut pitkään
- jos käytetään samanaikaisesti tulehduslääkkeinä kortikosteroideja
- jos potilas käyttää alkoholia
- jos immuunijärjestelmä on hyvin heikko
- jos potilas on ylipainoinen.

Luukuolion oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut nivelissä (erityisesti lonkassa, polvessa tai olkapäässä)
- liikkumisvaikeudet.

Jos havaitset mitä tahansa näistä oireista:

→ **Ota yhteyttä lääkäriin.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Tivicayn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja purkissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Älä poista kuivausainetta. Älä niele kuivausainetta. Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Tivicay 25 mg ja 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Tivicay sisältää

- Vaikuttava aine on dolutegraviiri. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 10 mg, 25 mg tai 50 mg dolutegraviiria.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni (K29/32), natriumtärkkelysglykolaatti, natriumstearyylylfumaraatti, osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki ja 25 mg ja 50 mg:n tableteissa keltainen rautaoksidi (E172).
- Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä 'SV 572' ja toisella puolella '10'. Purkki sisältää kuivausainetta, joka vähentää kosteutta. Pidä kuivausaine purkissa purkin avaamisen jälkeen, älä poista sitä.

Tivicay 25 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä 'SV 572' ja toisella puolella '25'.

Tivicay 50 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat keltaisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä 'SV 572' ja toisella puolella '50'.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat purkeissa, joissa on 30 tai 90 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Alankomaat

Valmistaja

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Danmark

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

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: + 385 1 6051 999

Tel: + 4021 3028 208

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Ísland

Vistor hf.

Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

recepacia.sk@gsk.com

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 9212611

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd

Τηλ: + 357 22 39 70 00

gskcyprus@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

ViiV Healthcare UK Limited

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.