

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.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Tivicay 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskupera 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, kaksoiskupera 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, kaksoiskupera 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 6 vuotta täyttäneille, vähintään 14 kg painaville 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 integraasineistäjäresistenssiä

Suosittelutolutedraviiriannos on 50 mg 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) integraasineistäjäresistenssi
Suositeltu dolutedraviiriannos on 50 mg 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 integraasineistäjäresistenssin tyypin pohjalta (ks. kohta 5.1).

12 vuotta täyttäneet, alle 18-vuotiaat nuoret, joiden paino on vähintään 20 kg

Potilaille, joilla on HIV-1-infektio eikä resistenssiä integraasineistäjäryhmän lääkkeille, suositeltu dolutedraviiriannos on 50 mg kerran vuorokaudessa. Tarvittaessa voidaan ottaa 25 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2). Integraasineistäjäresistenssin yhteydessä ei ole riittävästi tietoa dolutedraviiriin annossuosituksen antamiseksi nuorille.

6 vuotta täyttäneet, alle 12-vuotiaat lapset, joiden paino on vähintään 14 kg

Potilaille, joilla on HIV-infektio eikä resistenssiä integraasineistäjäryhmän lääkkeille, suositeltu dolutedraviiriannos määritetään lapsen painon mukaan (ks. taulukko 1 ja kohta 5.2).

Taulukko 1 Pediatrien potilaiden annossuositukset

Potilaan paino (kg)	Annos
14 – alle 20	40 mg kerran vuorokaudessa
vähintään 20	50 mg kerran vuorokaudessa

Annoksen voi tarvittaessa jakaa kahdeksi yhtäsuureksi annokseksi, joista toinen tulee ottaa aamulla ja toinen illalla (ks. taulukko 2 ja kohta 5.2).

Taulukko 2 Vaihtoehtoiset pediatrien potilaiden annossuositukset

Potilaan paino (kg)	Annos
14 – alle 20	20 mg kahdesti vuorokaudessa
vähintään 20	25 mg kahdesti vuorokaudessa

Integraasineistäjäresistenssin yhteydessä ei ole riittävästi tietoa dolutedraviiriin annossuosituksen antamiseksi lapsille.

Dispergoituvat tabletit

Tivicay on saatavilla kalvopäällysteisinä tabletteina 6 vuotta täyttäneille, vähintään 14 kg painaville potilaille. Tivicay on myös saatavilla dispergoituvina tabletteina 4 viikkoa täyttäneille ja vähintään 3 kg painaville potilaille sekä potilaille, joille kalvopäällysteiset tabletit eivät sovellu. Potilaat voivat

siirtyä kalvopäällysteisistä tableteista dispergoituviiin tabletteihin ja päinvastoin. Kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien tablettien biologiset hyötyosuudet eivät kuitenkaan ole vertailtavissa, joten valmisteita ei voi vaihtaa suoraan keskenään samaa milligrammamäärää käyttäen (ks. kohta 5.2). Esimerkiksi aikuisten suositusannos on kalvopäällysteisiä tabletteja käytettäessä 50 mg ja dispergoituvia tabletteja käytettäessä 30 mg. Potilaiden, jotka siirtyvät kalvopäällysteisistä tableteista dispergoituviiin tabletteihin tai päinvastoin, on noudatettava lääkehuoto-kohtaisia annossuosituksia.

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

Dolutegraviiriin 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 dolutegraviiriin käytössä on noudatettava varovaisuutta näitä potilaita hoidettaessa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Dolutegraviiria on myös saatavilla dispergoituvina tabletteina 4 viikkoa täyttäneille ja vähintään 3 kg painaville potilaille. Dolutegraviiriin turvallisuutta ja tehoa alle 4 viikon ikäisten tai alle 3 kg painavien lasten hoidossa ei kuitenkaan ole vielä varmistettu. Tiedot ovat riittämättömät, jotta dolutegraviirista voitaisiin antaa annostussuosituksia lapsille ja nuorille, jotka ovat resistenttejä integraasinestäjille. 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 integraasinestäjäresistenssiä, Tivicay tulisi ottaa ruoan kanssa altistuksen tehostamiseksi (erityisesti potilailla, joilla on Q148 mutaatioita) (ks. kohta 5.2).

Tukehtumisriskin pienentämiseksi potilaiden tulee nielaista vain yksi tabletti kerrallaan, ja 14 kg – < 20 kg painavien lasten hoidossa on ensisijaisesti käytettävä dispergoituvia tabletteja.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkevalmisteet, joilla on kapeat terapeutiset alueet ja jotka ovat orgaanisten kationien kuljettaja (OCT) 2:n substraatteja, mukaan lukien mutta ei rajoittuen fampridiiniin (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini, ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomionarvoinen integraasinestäjäresistenssi

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

Yliherkkyysoireet

Dolutegraviirihoidon aikana on raportoitu yliherkkyysoireita, joihin liittyi tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan elintoimintojen häiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita. Dolutegraviirin ja muiden epäilyksenalaisten 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 epäilyksenalaisten 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 yhdistelmähoidon 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. Autoimmuunisairauksia (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-infektio. Maksa-arvoja tulisi seurata, jos potilaalla on samanaikainen B- ja/tai C-hepatiitti-infektio. 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 infektioita 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- ja kalsiumvalmisteet, monivitamiinivalmisteet ja indusoivat lääkeaineet, etraviriini (ilman tehostettuja [boosted] proteaasin estäjiä), tipranaviiri-ritonaviiri, rifampisiini, mäkikuisma ja tietyt epilepsialäkkeet) (ks. kohta 4.5).

Ruoan kanssa otettaessa Tivicay voidaan ottaa samanaikaisesti kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden kanssa. Jos Tivicay otetaan paasto-olosuhteissa, kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden ottoa suositellaan joko 2 tuntia Tivicay-valmisteen ottamisen jälkeen tai 6 tuntia ennen Tivicay-valmisteen ottamista (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 eliminoiduu munuaisten kautta, ja siksi on tärkeää tarkkailla munuaistoimintaa kun metformiinia annetaan dolutegraviirin kanssa. Tämä yhdistelmä voi lisätä maitohappoasidoosin riskiä potilailla, joilla on keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta (3a-tason kreatiniinipuhdistuma 45–59 ml/min), ja varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita. Metformiiniannoksen pienentämistä tulisi harkita.

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.

Paino ja aineenvaihduntaparametrit

Retroviruslääkityksen aikana paino sekä veren lipidi- ja glukoositasot saattavat nousta. Tällaiset muutokset voivat osittain liittyä sairauksien hallintaan ja elämäntapaan. Joissain tapauksissa on näyttöä hoidon vaikutuksesta lipidiarvojen ja painon nousuun. Veren lipidien ja glukoosin seurantaan varten viitataan vahvistettuihin HIV-hoidon ohjeisiin. Lipidiaineenvaihdunnan häiriö tulee hoitaa kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla.

Lamivudiini ja dolutegraviiri

Dolutegraviirin (50 mg kerran päivässä) ja lamivudiinin (300 mg kerran päivässä) käyttöä kahden lääkkeen yhdistelmähoidona 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.

Apuaineet

Tivicay sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla UGT1A1-entsyymin 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 terapeuttista tehoa (ks. taulukko 3). Dolutegraviirin samanaikainen käyttö näiden entsyymien toimintaa estävien lääkeaineiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 3).

Tietyt mahalaukun happamuutta vähentävät lääkeaineet heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 3).

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 entsyymin 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- ja/tai MATE-1-proteiineista (esim. fampridiini [tunnetaan myös nimellä dalfampridiini], metformiini) (ks. taulukko 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 3 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 3 (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”, pitoisuus annosvälin lopussa ”C_τ”).

Taulukko 3: 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. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Dolutegraviiria ei saa antaa yhtäaikaa etraviriinin kanssa, ellei samanaikaisesti anneta atatsanaviiri-ritonaviiri-, darunaviiri-ritonaviiri- tai lopinaviiri-ritonaviiriyhdistelmää potilaille, joilla on integraasinestäjäresistenssi (INI-resistenssi) (ks. jäljempänä taulukossa).

Lopinaviiri- ritonaviiri+etraviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Darunaviiri- ritonaviiri+etraviriini	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Efavirentsi	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirentsi ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1 ja CYP3A entsyymien induktio)	Suosittelut dolutegraviiriannos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos integraasineestäjäresistenssiä 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. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos integraasineestäjäresistenssiä esiintyy, on harkittava muita yhdistelmiä, joissa ei ole mukana nevirapiinia (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<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>Proteaasineestäjät (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)	Suosittelu dolutegraviiriannos aikuisille on 50 mg kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä tipranaviiri-ritonaviiriyhdistelmän kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos integraasinestäjäresistenssiä 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 integraasinestäjäresistenssiä esiinny. Jos integraasinestäjäresistenssiä esiintyy, on harkittava muita yhdistelmiä, joissa ei ole mukana fosamprenaviiri-ritonaviiria (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri-ritonaviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 22 % 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		
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>Kaliumkanavan salpaajat</i>		
Fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini)	Fampridiini ↑	Samanaikainen käyttö dolutegraviirin kanssa voi aiheuttaa kouristuskohtauksia johtuen OCT2-kuljettajien estosta aiheutuvasta plasman fampridiinipitoisuuden suurenemisesta; samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Fampridiinin samanaikainen käyttö dolutegraviirin kanssa on vasta-aiheista (kts. kohta 4.3).
<i>Epilepsialääkkeet</i>		
Karbamatsepiini	Dolutegraviiri ↓ 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. Pediatrisilla potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. INI-resistenttien potilaiden hoidossa on mahdollisuuksien mukaan käytettävä vaihtoehtoisia yhdistelmiä, joissa ei ole näitä metaboliaan vaikuttavia indusioivia lääkeaineita.
<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. Pediatrisilla 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 (tyhjään mahaan)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Ruoan kanssa otettaessa Tivicay voidaan ottaa samanaikaisesti kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden kanssa. Jos Tivicay otetaan paasto-olosuhteissa, tällaiset ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet on otettava vähintään 2 tuntia Tivicay-valmisteiden ottamisen jälkeen tai 6 tuntia ennen Tivicay-valmisteiden ottamista.
Rautavalmisteet (tyhjään mahaan)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Todettua dolutegraviirialtistuksen pienenemistä havaittiin, kun dolutegraviiria ja näitä ravintolisä otettiin samanaikaisesti paasto-olosuhteissa. Kun dolutegraviiria ja kalsiumia tai rautaa sisältäviä

Monivitamiini- valmisteet (jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia) (tyhjään mahaan)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	ravintolisiä otettiin syömisen yhteydessä samanaikaisesti, ruoka vaikutti altistuksen muutoksiin siten, että altistus vastasi paasto- olosuhteissa otetun dolutegraviirin aiheuttamaa altistusta.
<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 keskivaikkea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiini annoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä dolutegraviirin kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikkea 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 integraasineestäjäresistenssiä esiinny. Pediatriassa potilailla painon mukaan määriteltä vuorokausiannos annostellaan kahdesti päivässä. Jos integraasineestäjäresistenssiä esiintyy, tätä yhdistelmää on vältettävä (ks. kohta 4.4).
Rifabutiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 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), follikkelia stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Ehkäisytablettien annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä annetaan yhtaikaa dolutegraviirin kanssa.

<i>Kipulääkkeet</i>		
Metadoni	Dolutegraviiri ↔ Metadoni ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % Cτ ↓ 1 %	Kummankaan lääkeaineen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tivicay-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että dolutegraviirilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

Kahdessa laajassa (yli 14 000 raskautta), Botswanassa (Tsepamo-tutkimus) ja Eswatinissa toteutetussa, ihmisen raskauksien lopputuloksia koskevassa seurantatutkimuksessa ja muista lähteistä saaduissa tiedoissa ei ole todettu hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskin suurenemista dolutegraviirialtistuksen yhteydessä.

Koko populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000:ta elävänä syntynyttä lasta kohti (0,05–0,1 %).

Tsepamo-tutkimuksesta saadut tiedot eivät osoita merkitsevää eroa hermostoputken kehityshäiriöiden esiintyvyydessä (0,11 %) vastasyntyneillä, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjankohtana dolutegraviiria (yli 9 400 altistusta) verrattuna vastasyntyneisiin, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjankohtana retroviruslääkettä, joka ei sisältänyt dolutegraviiria (0,11 %), tai vastasyntyneisiin, joiden äideillä ei ollut HIV-infektiota (0,07 %).

Eswatinissa suoritetun tutkimuksen tiedot osoittavat hermostoputken kehityshäiriöiden esiintyvyyden olevan samankaltainen (0,08 %) vastasyntyneillä, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjankohtana dolutegraviiria (yli 4 800 altistusta), ja vastasyntyneillä, joiden äideillä ei ollut HIV-infektiota (0,08 %).

Retroviruslääkkeiden raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) analysoidut tiedot yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat dolutegraviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, eivät viittaa merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden riskin suurenemiseen verrattuna taustatasoon tai naisiin, joilla on HIV-infektio.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen, ei myöskään hermostoputken kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Dolutegraviiri läpäisee istukan ihmisillä. HIV-infektion saaneilla raskaana olevilla naisilla sikiön napanuoran dolutegraviiripitoisuuden mediaani oli noin 1,3-kertainen verrattuna äidin perifeeriseen plasmapitoisuuteen.

Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin ei ole riittävästi tietoja.

Imetys

Dolutegraviiri erittyy ihmisillä pieninä määrinä äidinmaitoon (dolutegraviirin äidinmaidon ja äidin plasman suhteen mediaanin on osoitettu olevan 0,033). Dolutegraviirin vaikutuksista imetettävään vauvaan ei ole riittävästi tietoja.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Tietoja ei ole käytettävissä dolutegraviirin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen. Eläimillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, ettei dolutegraviiri vaikuta urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

Taulukko 4 Haittavaikutukset

Veri ja imukudos	Tuntematon	Sideroblastinen Anemia ¹
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinainen	Elpyvän immunitetin oireyhtymä (ks. kohta 4.4) ²
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
	Yleinen	Poikkeavat unet
	Yleinen	Masennus
	Yleinen	Ahdistuneisuus
	Melko harvinainen	Paniikkikohtaus
	Melko harvinainen	Itsemurha-ajatukset*, itsemurhayritys* *erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia.
	Harvinainen	Itsemurha* *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	Yleinen	Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) kohoaminen
	Melko harvinainen	Hepatiitti
	Harvinainen	Akuutti maksan vajaatoiminta, kohonnut bilirubiiniarvo ³
Iho ja ihonalainen kudokset	Yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Nivelsärky
	Melko harvinainen	Lihassärky
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
Tutkimukset	Yleinen	Kreatiinifosfokinaasiarvon kohoaminen, painonnousu

¹ dolutegraviiria sisältävien hoito-ohjelmien yhteydessä on raportoitu palautuvaa sideroblastista anemiaa. Dolutegraviirin vaikutus on näissä tapauksissa epäselvä.

² ks. alla kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

³ yhdessä kohonneiden transaminaasiarvojen kanssa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muutokset biokemiallisissa laboratorioarvoissa

Seerumin kreatiniiniarvon nousua todettiin dolutegraviirihoiton 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 dolutegraviirihoiton alkaessa joillakin samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla, varsinkin niillä, joiden B-hepatiittihoito 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 ilmaantumis aika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Metaboliset parametrit

Paino ja veren lipidien ja glukoosin pitoisuudet voivat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Meneillään olevien P1093- (ING112578) ja ODYSSEY- (201296) tutkimusten saatavilla olevan tiedon perusteella potilailla esiintyi ainoastaan samoja haittavaikutuksia kuin aikuisillakin potilailla. P1093- ja ODYSSEY-tutkimuksiin osallittuu 172 imeväistä, lasta ja nuorta (ikä vähintään 4 viikosta alle 18 vuoteen ja paino vähintään 3 kg), jotka saavat suositukset kalvopäällysteisinä tabletteina tai dispergoituvina tabletteina kerran vuorokaudessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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 tukihoitoa 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: J05AJ03

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

Dolutegraviirin IC₅₀ erilaisissa laboratoriokannoissa 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 alatyyppeihin 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* dolutegraviirin ja muiden testattujen retroviruslääkkeiden välillä: stavudiini, abakaviiri, efavirensi, nevirapiini, lopinaviiri, amprenaviiri, enfuvirtidi, maraviroki ja raltegraviiri. Antagonistivaikutuksia ei havaittu myöskään dolutegraviirin ja adefoviirin välillä, eikä ribaviiriinilla ollut havaittavaa vaikutusta dolutegraviirin tehoon.

Ihmisen seerumin vaikutus

Sataprosenttisessa ihmisen seerumissa proteiinin kerrannaissiirtymä (fold shift) oli 75-kertainen (keskiarvo), minkä seurauksena proteiiniin korjattu 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 herkkyuden 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 dolutegraviirin suhteen).

Selektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B kliinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyyppeiden 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 dolutegraviiriherkkyyteen *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 dolutegraviiriherkkyyteen *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 fenotyyppistä raja-arvoa (kerrannaismuutos villin tyypin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyyppinen resistenssi ennusti paremmin hoitotulosta.

Raltegraviirihoitoa saaneilta potilailta peräisin olevien 705:n raltegraviirille resistentin isolaatin herkkyys dolutegraviirille analysoitiin. Dolutegraviirin 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 144 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), integraasinestäjiin 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 kerrannaismuutos oli 1,93, yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substituutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaismuutos oli 0,92, ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aikaisemmin integraasinestäjiä tai tartuntana integraasille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

Integraasinestäjäresistenssin 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 genotyyppin 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 integraasinestäjäresistenssi 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 L74I(n=1), N155H (n=2).

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

Pediatrisilla potilailla, joiden aiemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi mutta jotka eivät olleet saaneet aiemmin integraasinestäjäryhmän lääkkeitä, integraasinestäjiin liittyvää G118R-substituutiota havaittiin viidellä dolutegraviiria saaneista 159 potilaasta, kun dolutegraviiria annettiin yhdessä

tutkijan valitseman perushoidon kanssa. Näistä viidestä potilaasta neljällä oli myös seuraavia muita integraasiin liittyviä substituutioita: L74M, E138E/K, E92E/Q ja T66I. Fenotyyppitietoa oli saatavilla neljän potilaan kohdalla niistä viidestä, joille kehittyi hoidon aikana G118R-substituutio. Näiden neljän potilaan kohdalla dolutegraviirin FC-arvo (kerrannaisuutos verrattuna villin tyypin virukseen) vaihteli 6-kertaisesta 25-kertaiseen.

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 vertailuvalmistekontrolloidusta FLAMINGO-tutkimuksesta (ING114915) ja lisätiedot 144 viikon SINGLE-tutkimuksen avoimesta vaiheesta. Käsitystä dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmän tehosta aikuisilla tukevat tiedot 144 viikon kohdalta kahdesta identtisestä 148-viikkoisesta, satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, vähintään samanarvoisuutta arvioineesta monikeskustutkimuksesta 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 annetun abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmän kanssa (dolutegraviiri + 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 5 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/ mm ³) 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-solumäärän muutos lähtötasosta, mediaani	230	230	246‡	187‡
* Korjattu lähtötilanteen stratifointitekijöiden mukaan. † Sisältää potilaat, jotka vaihtoivat peruslääkehoidon uuteen lääkeaineryhmään 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 efavirentsi/TDF/FTC (p=0,003), taulukko 5 (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-solumäärässä 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 [dolutegraviiri-(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 – ≤ 500 000 kopiota/ml. Lähtötasotietojen yhdistetyn analyysin mukaan potilaiden mediaani-ikä oli 33 vuotta, 15 % oli naispuolisia, 31 % 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 saaneissa ryhmässä, ks. taulukko 6. 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 6 Hoitovaste (< 50 kopiota/ml, Snapshot) GEMINI 1 + 2 -tutkimuksissa, yhdistetyt tiedot viikolla 48.

	Dolutegraviiri + 3TC (N = 716) n/N (%)	Dolutegraviiri + 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)	138/153 (90)
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-alatyypin 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/mm³ vs. > 200 solua/mm³).

^b Vahvistettu plasman HIV-1-RNA-määrän suureneminen tasolle ≥ 200 kopiota/ml, kun kopiomäärä oli aiemmin vahvistetusti suppressoitu tasolle < 200 kopiota/ml.

Viikoilla 96 ja 144 GEMINI-tutkimuksissa korjatun hoitojen välisen eron 95% luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin samanveroisuuden raja-arvo -10 % yksittäisten tutkimusten tuloksissa sekä yhdistettyjen tietojen analyysissa, kun tarkasteltiin niiden tutkittavien osuutta, joilla HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml (snapshot), ks. taulukko 7.

Taulukko 7 Virologiset tulokset (snapshot algoritmi) GEMINI 1 + 2, yhdistetyt tiedot viikoilla 96 ja 144

	GEMINI-1 ja GEMINI-2 yhdistetyt tiedot*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Viikko 96		Viikko 144	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	86%	90%	82%	84%
Hoitojen välinen ero[†] (95% luottamusvälit)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
Virologisen vasteen puuttuminen	3%	2%	3%	3%
<u>Syyt</u>				
Mittaus hetkellä määrä ≥ 50 kopiota/ml	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
Hoito lopetettu, tehon puute	1%	$< 1\%$	1%	$< 1\%$
Hoito lopetettu, muu syy, ≥ 50 kopiota/ml	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	2%
Muutos retroviruslääkehoidossa	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
Ei virologista dataa viikolla 96 / viikolla 144	11%	9%	15%	14%
<u>Syyt</u>				
Tutkimus keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman takia	3%	3%	4%	4%
Tutkimus keskeytetty muusta syystä	8%	5%	11%	9%
Kykenemättömyys seurantaan	3%	1%	3%	3%
Peruttu suostumus	3%	2%	4%	3%
Poikkeamat tutkimussuunnitelmasta	1%	1%	2%	1%
Lääkärin päätös	1%	$< 1\%$	2%	1%
Tiedot puuttuvat arviointijaksolta, mukana tutkimuksessa	0%	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
DTG=Dolutegraviiri * Yhdistettyjen tietojen analyysin tulokset vastaavat yksittäisten tutkimusten tuloksia. †Perustuu CMH-stratifioituun analyysiin, jossa tiedot korjattiin seuraavien lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan: Plasman HIV-1-RNA-määrä ($\leq 100\,000$ kopiota/ml vs. $> 100\,000$ kopiota/ml) ja CD4-positiivisten solujen määrä (≤ 20 solua/mm ³ vs. > 200 solua/mm ³). Yhdistettyjen tietojen analyysin tiedot stratifioitiin myös tutkimuksen mukaan. Samanveroisuuden raja-arvona käytettiin 10 %. N = Tutkittavien määrä jokaisessa hoitoryhmässä.				

CD4-positiivisten T-solujen määrän keskimääräinen kasvu viikolle 144 mennessä oli 302 solua/mm³ dolutegraviiri- ja lamivudiinihaarassa ja 300 solua/mm³ dolutegraviiri ja tenofoviiri/emtrisiitabiinihaarassa.

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 raltegraviiriresistenssi. 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 144 mennessä todettu yhtään hoidon aikana kehittynyttä resistenssitapausta integraasiryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille sen paremmin dolutegraviiri+3TC-ryhmässä kuin dolutegraviiri+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 raltegraviiria 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 8 ovat SAILING-tutkimuksen viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien ominaisuuksien mukaan).

Taulukko 8 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		
Genotyyppitykseen perustuva herkkyysluku* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Genotyyppitykseen 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		
Alatyypin B	173 / 241 (72 %)	159 / 246 (65 %)
Alatyypin 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 stratifointitekijöiden mukaan. § 4 potilasta suljettiin pois tehon analyysistä yhden tutkimuskeskuksen aineiston puutteiden vuoksi. * Genotyyppitykseen perustuva herkkyysluku (GSS) määriteltiin niiden perushoito-ohjelmaan kuuluvien retroviruslääkkeiden kokonaismääräksi, joille potilaan virusisolaatti todettiin herkäksi lähtötilanteessa genotyyppisten 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 integraasineestäjäresistenssistä 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 integraasineestäjiä sisältänyt aikaisempi hoito oli epäonnistunut (ja joilla oli integraasineestäjäresistenssi)

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 tehottoman 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 tehottomaan 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 9 nähdään.

Taulukko 9 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	Dolutegraviiri 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 tehotomaan 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 10. Optimoidun perushoito-ohjelman (OBR) kokonaisherkkyysluku (OSS) ei ollut yhteydessä viikon 24 eikä viikon 48 hoitovasteeseen.

Taulukko 10 Hoitovaste lähtötilanteen resistenssin mukaan, VIKING-3 -tutkimuksen VO-populaatio (HIV-1-RNA-määrä < 50 solua/ml, Snapshot-algoritmi)

	Viikko 24 (N=161)					Viikko 48 (N=160)
Johdettu IN-mutaatioryhmä	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 (82 %)	38/55 (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 fenotyyppisiä 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 integraasineistäjiä 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 $-1.2 \log_{10}$ kopiota/ml (95 %:n CI: $-1.5 - -0.8 \log_{10}$ kopiota/ml, $p < 0.001$). Tässä lumevertailututkimuksessa 8. päivän hoitovaste oli täysin samansuuntainen VIKING-3-tutkimuksen (ei lumevertailtu) tulosten kanssa, myös suhteessa lähtötilanteen integraasineistäjäresistenssin 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

Meneillään olevassa vaiheen I/II avoimessa, 48 viikon pituisessa monikeskustutkimuksessa (P1093/ING112578) arvioitiin kerran vuorokaudessa annosteltujen kalvopäällysteisten ja dispergoituvien dolutegraviiritablettien farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa yhdistelmähoitojen osana HIV-1-positiivisilla ≥ 4 viikon ja < 18 vuoden ikäisillä imeväisillä, lapsilla ja nuorilla, joista useimmat olivat saaneet aiemmin muuta hoitoa.

Tehotulokset (taulukko 11) koskevat tutkittavia, jotka saivat joko kalvopäällysteisiä tabletteja tai dispergoituvia tabletteja suositusannoksina kerran vuorokaudessa.

Taulukko 11 Antiviraalinen ja immunologinen teho pediatriisilla potilailla viikkoon 24 ja viikkoon 48 mennessä

	Viikko 24 N = 75		Viikko 48 N = 66	
	n/N	% (95 % lv)	n/N	% (95 % lv)
Niiden tutkittavien osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Niiden tutkittavien osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Mediaani (n)	(K1; K3)	Mediaani (n)	(K1; K3)
CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteesta (solua/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
CD4+-solujen prosenttiosuuden muutos lähtötilanteesta	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
K1; K3 = Ensimmäinen ja kolmas kvartiili. ^a Tässä analyysissä HIV-1-RNA-testitulokset < 200 kopiota/ml on ilmoitettu tasolla > 50 kopiota/ml, jos käytetyn testimenetelmän havaitsemisraja oli 200 kopiota/ml. ^b Analyyseissä käytettiin Snapshot-algoritmia.				

Hoidon virologinen epäonnistuminen todettiin 36 potilaalla, joista 5 potilaalle oli kehittynyt integraasineestäjäsubstituutio G118R. Näistä viidestä potilaasta neljällä oli myös seuraavia muita integraasiin liittyviä substituutioita: L74M, E138E/K, E92E/Q ja T66I. Fenotyyppitietoa oli saatavilla neljän potilaan kohdalla niistä viidestä, joille kehittyi hoidon aikana G118R-substituutio. Näiden neljän potilaan kohdalla dolutegraviirin FC-arvo (kerrannaismuutos verrattuna villin tyypin virukseen) vaihteli 6-kertaisesta 25-kertaiseen.

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

Dolutegraviirin ja lamivudiinin käytöstä kahden lääkkeen yhdistelmähoitona pediatrien potilaiden hoidossa ei ole tietoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Dolutegraviirin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä tutkittavilla ja HIV-potilailla. Dolutegraviirin 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_τ-arvon osalta 30–65 % kaikissa tutkimuksissa. Yksilöiden väliset dolutegraviirin farmakokineettiset vaihtelut olivat suurempia HIV-potilailla kuin terveillä tutkittavilla. Yksilökohtainen vaihtelevuus (CVw%) on vähäisempää kuin yksilöiden välinen vaihtelevuus.

Kalvopäällysteisten tablettien biologinen hyötyosuus eroaa dispergoituvien tablettien biologisesta hyötyosuudesta. Dispergoituvien tablettien suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 1,6-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin tabletteihin. Yhtenä tai useampana kalvopäällysteisenä tablettina annettu 50 mg:n dolutegraviiriannos tuottaa siis samankaltaisen altistuksen kuin 30 mg:n dolutegraviiriannos, joka annetaan kuutena 5 mg:n dispergoituvana tablettina. Vastaavasti neljänä 10 mg:n kalvopäällysteisenä tablettina annettu 40 mg:n dolutegraviiriannos tuottaa samankaltaisen altistuksen kuin 25 mg:n dolutegraviiriannos, joka annetaan viitenä 5 mg:n dispergoituvana tablettina.

Imeytyminen

Dolutegraviiri imeytyy nopeasti suun kautta annettuna, ja aika huippupitoisuuden saavuttamiseen ($T_{\max}$) oli 1–3 tuntia (mediaani) kalvopäällystettyinä tabletteina tai dispergoituvina tabletteina annetun annoksen jälkeen.

Ruoka lisäsi ja hidasti dolutegraviirin imeytymistä. Dolutegraviirin hyötyosuus riippuu aterian koostumuksesta: dolutegraviirin $AUC_{(0-\infty)}$ -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 kalvopäällysteisiä tabletteja käytettäessä. Tyhjään mahaan annetun annoksen jälkeen $T_{\max}$ oli 2 tuntia. Nämä nousut saattavat olla kliinisesti merkittäviä tietyn integraasineistäjäresistenssin yhteydessä. Siksi suositellaan, että HIV-infektoituneet potilaat, joilla on integraasineistäjäresistenssi, ottavat Tivicayn ruokailun yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Dolutegraviirin 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. Dolutegraviirin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole riippuvainen dolutegraviirin 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 glukuronidoitumalla ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta. Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoiduu 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 bentseenirenkaseen liittynyt hiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

Yhteisvaikutukset

In vitro dolutegraviirilla ei ollut suoraa vaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus ($IC_{50} > 50 \mu M$) 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-entsyymien toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien enstymien tai kuljettajaproteiinien 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. Kalvopäällysteisinä tabletteina 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 kalvopäällysteisinä tabletteina annettuna. Kun annostus oli 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kahdesti vuorokaudessa, altistus oli 24 tunnin aikana noin kaksinkertainen verrattuna annostukseen 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Satunnaistetussa annoksenmäärittäytutkimuksessa, 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 log₁₀ (keskiarvo), kun annos oli 50 mg. Tämä antiviraalinen vaste säilyi 3–4 vuorokautta viimeisen annoksen jälkeen 50 mg:n annoksia kalvopäällysteisinä tabletteina saaneessa ryhmässä.

PK/PD mallinnus, jossa käytettiin yhdistettyjä tietoja integraasiresistenteillä potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista suosittaa, että annoksen korottaminen 50 mg:n kalvopäällysteisestä tabletista kahdesti vuorokaudessa 100 mg:aan kalvopäällysteisinä tabletteina 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 kalvopäällysteisinä tabletteina kaksi kertaa vuorokaudessa ei ole kliinisiä teho- eikä turvallisuustietoja. Samanaikainen atsanaviirihoito lisää huomattavasti altistusta dolutegraviirille eikä sitä tule käyttää samanaikaisesti tämän korkean annoksen kanssa, koska lopputuloksena olevan dolutegraviirialtistuksen turvallisuutta ei ole varmistettu.

Eritisyryhmät

Lapset

Kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa (P1093/ING112578 ja ODYSSEY/201296) arvioitiin kerran vuorokaudessa annosteltujen kalvopäällysteisten ja dispergoituvien dolutegraviiritablettien farmakokinetiikkaa HIV-1-positiivisilla, ≥ 4 viikon – < 18 vuoden ikäisillä imeväisillä, lapsilla ja nuorilla. Taulukossa 12 esitetään yhteenveto simuloidusta plasman vakaan tilan lääkealtistuksesta kerran päivässä annosteltuna eri painoluokkien annoksilla.

Taulukko 12 Yhteenveto dolutegraviirin simuloituista farmakokinetiikan parametreista, kun lääkettä annettiin kerran vuorokaudessa painoluokan mukaisina annoksina HIV-1-positiivisille pediatriksille potilaille

Painoluokka (kg)	Dolutegraviiri-valmisteen lääkemuoto ^a	Annos kerran vuorokaudessa (mg)	Farmakokinetiikan parametri Geometrinen keskiarvo (90 % lv)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0–24 h} (µg·h/ml)	C _{24 h} (ng/ml)
3 – < 6	Disp. tabl.	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 – < 10 ^b	Disp. tabl.	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 – < 10 ^c	Disp. tabl.	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 – < 14	Disp. tabl.	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 – < 20	Disp. tabl.	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 378)
	Kalvop. tabl.	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 – < 25	Disp. tabl.	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	Kalvop. tabl.	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 – < 30	Kalvop. tabl.	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 – < 35	Kalvop. tabl.	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥ 35	Kalvop. tabl.	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Tavoite: Geometrinen keskiarvo				46 (37–134)	995 (697–2260)
Disp. tabl. = dispergoituva tabletti Kalvop. tabl. = kalvopäällysteinen tabletti a. Dispergoituvien dolutegraviiritablettien biologinen hyötyosuus on ~1,6-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin dolutegraviiritabletteihin. b. Ikä < 6 kk c. Ikä ≥ 6 kk					

Taulukossa 13 esitetään simuloitu plasman vakaan tilan lääkealtistus vaihtoehtoisella, kahdesti vuorokaudessa annettavalla annostelulla eri painoluokkien annoksilla. Toisin kuin kerran päivässä annostelusta, simuloituja tuloksia kahdesti päivässä annostelusta ei ole vahvistettu kliinisillä tutkimuksilla.

Taulukko 13 Yhteenveto DTG:n simuloituista farmakokinetiikan parametreista, kun lääkettä annettiin vaihtoehtoisesti kahdesti vuorokaudessa painoluokan mukaisina annoksina HIV-1-positiivisille pediatriksille

Painoluokka (kg)	Dolutegraviiri-valmisteen lääkeformaatio ^a	Annos kahdesti vuorokaudessa (mg)	Farmakokinetiikan parametri Geometrisen keskiarvo (90 % IV)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 h} (µg·h/ml)	C _{24 h} (ng/ml)
6 – < 10 ^b	Disp. tabl.	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 – < 10 ^c	Disp. tabl.	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 – < 14	Disp. tabl.	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 – < 20	Disp. tabl.	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
			4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 – < 25	Disp. tabl.	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	Kalvop. tabl.	20	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 – < 30	Disp. tabl.	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	Kalvop. tabl.	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 – < 35	Kalvop. tabl.	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥ 35	Kalvop. tabl.	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)
Disp. tabl. = dispergoituva tabletti Kalvop. tabl. = kalvopäällysteinen tabletti a. Dispergoituvien dolutegraviiritablettien biologinen hyötyosuus on ~1,6-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin dolutegraviiritabletteihin. b. Ikä < 6 kk c. Ikä ≥ 6 kk					

Läkkäät 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 eliminoinnissa. Dolutegraviirin (50 mg:n kerta-annos kalvopäällysteisinä tabletteina) farmakokinetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (glomerulussuodossnopeus < 30 ml/min) sairastavilla potilailla ja vastaavilla terveillä verrokeilla. Dolutegraviirialtistus pieneni noin 40 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ryhmässä. Pienenemisen

mekanismeja ei tunneta. Annostuksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita hoidettaessa. Tivicay-valmistetta ei ole tutkittu dialyysipotilaiden hoidossa.

Maksan vajaatoiminta

Dolutegraviiri metaboloituu ja eliminoiduu ensisijaisesti maksassa. Dolutegraviiria annettiin 50 mg:n kerta-annoksena kalvopäällysteisinä tabletteina 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 vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta Tivicayn farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit

Ei ole viitteitä siitä, että lääkeaineita 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 (yhdysovaltaisilla) 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 nisäkäsoluja, eikä jyrsijöiden mikrotumatestissä *in vivo*. Dolutegraviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

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

Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa dolutegraviirin osoitettiin läpäisevän istukan.

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. Systeminen 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-elimia 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 annostasoilla, joiden aiheuttama systeminen 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
Natriumtärkkelysglykolaatti
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällys:

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
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: 16.1.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.9.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tivicay 5 mg dispergoituvat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 5 mg dolutegraviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

Valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm ja joissa on toisella puolella merkintä 'SV H7S' ja toisella puolella '5'.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tivicay on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa ihmisen immuunikatoviruksen (HIV) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille, nuorille ja 4 viikkoa täyttäneille, vähintään 3 kg painaville 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 30 mg (kuusi 5 mg:n dispergoituvaa tablettia) suun kautta kerran vuorokaudessa.

Dolutegraviiri tulee annostella 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 30 mg (kuusi 5 mg:n dispergoituvaa tablettia) 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 dolutegraviirin käytöstä näiden potilaiden hoidossa on tehtävä integraasinestäjäresistenssin profiilin pohjalta (ks. kohta 5.1).

Nuoret, lapset ja 4 viikkoa täyttäneet imeväiset, joiden paino on vähintään 3 kg

Potilaat, joilla on HIV-1-infektio eikä resistenssiä integraasineestäjäryhmän lääkkeille
Dolutegraviirin annossuositus riippuu potilaan painosta ja iästä (ks. taulukko 1 ja kohta 5.2).

Taulukko 1 Pediatristen potilaiden annossuositukset dispergoituville tableteille

Potilaan paino (kg)	Annos
3 – alle 6	5 mg kerran vuorokaudessa
6 – alle 10	
< 6 kk	10 mg kerran vuorokaudessa
≥ 6 kk	15 mg kerran vuorokaudessa
10 – alle 14	20 mg kerran vuorokaudessa
14 – alle 20	25 mg kerran vuorokaudessa
20 tai enemmän	30 mg kerran vuorokaudessa

Annoksen voi tarvittaessa jakaa kahdeksi yhtäsuureksi annokseksi, joista toinen tulee ottaa aamulla ja toinen illalla (ks. taulukko 2 ja kohta 5.2).

Taulukko 2 Vaihtoehtoiset pediatristen potilaiden annossuositukset dispergoituville tableteille

Potilaan paino (kg)	Annos
3 – alle 6	---
6 – alle 10	
< 6 kk	5 mg kahdesti vuorokaudessa
≥ 6 kk	10 mg kahdesti vuorokaudessa
10 – alle 14	10 mg kahdesti vuorokaudessa
14 – alle 20	15 mg kahdesti vuorokaudessa
20 tai enemmän	15 mg kahdesti vuorokaudessa

Potilaat, joilla on HIV-1-infektio ja resistenssi integraasineestäjäryhmän lääkkeille
Integraasineestäjäresistenssin yhteydessä ei ole riittävästi tietoa dolutegraviiriin annossuosituksen antamiseksi nuorille, lapsille ja imeväisikäisille.

Kalvopäällysteiset tabletit

Tivicay on saatavilla dispergoituvina tabletteina 4 viikkoa täyttäneille ja vähintään 3 kg painaville potilaille ja potilaille, joille kalvopäällysteiset tabletit eivät sovellu. Tivicay on myös saatavilla kalvopäällysteisinä tabletteina 6 vuotta täyttäneille, vähintään 14 kg painaville potilaille. Potilaat voivat siirtyä dispergoituvista tableteista kalvopäällysteisiin tabletteihin ja päinvastoin. Dispergoituvien tablettien ja kalvopäällysteisten tablettien biologiset hyötyosuudet eivät kuitenkaan ole vertailtavissa, joten valmisteita ei voi vaihtaa suoraan keskenään samaa milligrammamäärää käyttäen (ks. kohta 5.2). Esimerkiksi aikuisten suositusannos on dispergoituvia tabletteja käytettäessä 30 mg ja kalvopäällysteisiä tabletteja käytettäessä 50 mg. Jos potilas siirtyy dispergoituvista tableteista kalvopäällysteisiin tabletteihin tai päinvastoin, hänen on noudatettava lääkehuolto-ohjeita annossuosituksia.

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 (kreatiniinipuhdistuma < 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 4 viikon ikäisten tai alle 3 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tiedot eivät riitä dolutegraviirin annostussuosituksen antamiseen nuorille, lapsille ja imeväisikäisille, jotka ovat resistenttejä integraasineestäjille. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Antotapa

Suun kautta.

Tivicay voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjän mahaan (ks. kohta 5.2). Jos esiintyy integraasineestäjäresistenssiä, Tivicay tulisi mieluiten ottaa ruoan kanssa altistuksen tehostamiseksi (erityisesti potilailla, joilla on Q148-mutaatioita) (ks. kohta 5.2). Dispergoituvat tabletit voidaan dispergoida juomaveteen tai nielaista kokonaisina juomaveden kera.

Valmisteen dispergointiin käytettävä vesimäärä riippuu lääkemääräyksen mukaisesta tablettimäärästä. Tabletti/tabletit on dispergoitava täysin ennen nielemistä. Tabletteja ei kuitenkaan saa pureskella, pilkkoa eikä murskata. Lääkeannos on annettava 30 minuutin kuluessa sen valmistelusta. Jos valmistelusta on kulunut yli 30 minuuttia, huuhto annos pois ja valmistelee uusi lääkeannos. Pakkausselosteessa on tabletin dispergoimista koskevat perusteelliset ohjeet (ks. Käyttöohjeet vaihe vaiheelta).

Mikäli tabletit nielaistaan kokonaisina potilaiden on nieltävä yksi tabletti kerrallaan tukehtumisriskin pienentämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkevalmisteet, joilla on kapeat terapeuttiset alueet ja jotka ovat orgaanisten kationien kuljettaja (OCT) 2:n substraatteja, mukaan lukien mutta ei rajoittuen fampridiiniin (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini, ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomionarvoinen integraasinestäjäresistenssi

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

Yliherkkyysoireet

Dolutegraviirihoidon aikana on raportoitu yliherkkyysoireita, joihin liittyy tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan elintoimintojen häiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita. Dolutegraviirin ja muiden epäilyksenalaisten 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 epäilyksenalaisten 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 yhdistelmähoidon 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. Autoimmuunisairauksia (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-infektio. Maksa-arvoja tulisi seurata, jos potilaalla on samanaikainen B- ja/tai C-hepatiitti-infektio. Erityistä huolellisuutta on noudatettava tehokkaan B-hepatiittihoidon aloituksessa tai ylläpidossa (hoitosuosituksia noudattaen), kun dolutegraviiripohjaista hoitoa aloitetaan samanaikaista B-hepatiitti-infektiota 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- ja kalsiumvalmisteet, monivitamiinivalmisteet ja indusoivat lääkeaineet, etraviriini (ilman tehostettuja [boosted] proteaasin estäjiä), tipranaviiri-ritonaviiri, rifampisiini, mäkikuisma ja tietyt epilepsialäkkeet) (ks. kohta 4.5).

Ruoan kanssa otettaessa Tivicay voidaan ottaa samanaikaisesti kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden kanssa. Jos Tivicay otetaan paasto-olosuhteissa, kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden ottoa suositellaan joko 2 tuntia Tivicay-valmisteen ottamisen jälkeen tai 6 tuntia ennen Tivicay-valmisteen ottamista (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 eliminoiduu munuaisten kautta, ja siksi on tärkeää tarkkailla munuaistoimintaa, kun metformiinia annetaan dolutegraviirin kanssa. Tämä yhdistelmä voi lisätä maitohappoasidoosin riskiä potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (3a-tason kreatiniinipuhdistuma, 45–59 ml/min), ja varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita. Metformiiniannoksen pienentämistä tulisi harkita.

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.

Paino ja aineenvaihduntaparametrit

Retroviruslääkityksen aikana paino sekä veren lipidi- ja glukoositasot saattavat nousta. Tällaiset muutokset voivat osittain liittyä sairauksien hallintaan ja elämäntapaan. Joissain tapauksissa on näyttöä hoidon vaikutuksesta lipidiarvojen ja painon nousuun. Veren lipidien ja glukoosin seurantaan varten viitataan vahvistettuihin HIV-hoidon ohjeisiin. Lipidiaineenvaihdunnan häiriö tulee hoitaa kliinisesti tarkoituksenmukaisella tavalla.

Lamivudiini ja dolutegraviiri

Dolutegraviirin (50 mg kalvopäällysteisenä tablettina kerran päivässä) ja lamivudiinin (300 mg kerran päivässä) käyttöä kahden lääkkeen yhdistelmähoitona tutkittiin kahdessa laajassa satunnaistetussa ja sokkoutetussa tutkimuksessa eli GEMINI 1- ja GEMINI 2 -tutkimuksissa (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.

Apuaineet

Tivicay sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkeaineiden vaikutus dolutegraviirin farmakokinetiikkaan

Kaikkia dolutegraviirialtistusta pienentäviä tekijöitä on vältettävä, jos potilaalla on integraasinestäjäresistenssi.

Dolutegraviiri eliminoiduu pääasiassa metaboloitumalla UGT1A1-entsyymin välityksellä. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, CYP3A4:n, P-gp:n ja BCRP:n substraatti, joten näiden entsyymien toimintaa indusoivat lääkevalmisteet saattavat pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeuttista tehoa (ks. taulukko 3). Dolutegraviirin samanaikainen käyttö näiden entsyymien toimintaa estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa (ks. taulukko 3).

Tietyt mahalaukun happamuutta vähentävät lääkeaineet heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 3).

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 entsyymin tai kuljettajaproteiinin kuten CYP3A4:n, CYP2C9:n ja P-gp:n substraatteja (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2:n (OCT2:n) ja MATE1-kuljettajaproteiinin (multidrug and toxin extrusion transporter 1) toimintaa. Potilaiden kreatiniinipuhdistuman (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- ja/tai MATE-1-proteiineista (esim. fampridiini [tunnetaan myös nimellä dalfampridiini], metformiini) (ks. taulukko 3).

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

Taulukossa 3 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 3 (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”, pitoisuus annosvälin lopussa ”C_τ”).

Taulukko 3 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 samanaikaisesti etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä, annetaan kahdesti vuorokaudessa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti vuorokaudessa. Dolutegraviiria ei saa antaa yhtäaikaa etraviriinin kanssa, ellei samanaikaisesti anneta atatsanaviiri-ritonaviiri-, darunaviiri-ritonaviiri- tai lopinaviiri-ritonaviiriyhdistelmää, jos potilaalla on integraasinestäjäresistenssi (INI-resistenssi) (ks. jäljempänä taulukossa).

Lopinaviiri- ritonaviiri + etraviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Darunaviiri- ritonaviiri + etraviriini	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Efavirentsi	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirentsi ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Suosittelu dolutegraviiriannos aikuisille annetaan kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä efavirentsin kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti vuorokaudessa. Jos integraasineestäjäresistenssiä 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.)	Suosittelu dolutegraviiriannos aikuisille annetaan kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä nevirapiinin kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti vuorokaudessa. Jos integraasineestäjäresistenssiä esiintyy, on harkittava muita yhdistelmiä, joissa ei ole mukana nevirapiinia (ks. kohta 4.4).
Rilpiviriini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<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>Proteaasineestäjät (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 30 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 30 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)	Suosittelu dolutegraviiriannos aikuisille annetaan kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä tipranaviiri-ritonaviiriyhdistelmän kanssa. Pediatrisilla potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti vuorokaudessa. Jos integraasinestäjäresistenssiä 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 integraasinestäjäresistenssiä esiinny. Jos integraasinestäjäresistenssiä esiintyy, on harkittava muita yhdistelmiä, joissa ei ole mukana fosamprenaviiri-ritonaviiria (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri-ritonaviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 22 % 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		
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>Kaliumkanavan salpaajat</i>		
Fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini)	Fampridiini ↑	Samanaikainen käyttö dolutegraviirin kanssa voi aiheuttaa kouristuskohauksia johtuen OCT2-kuljettajien estosta aiheutuvasta plasman fampridiinipitoisuuden suurenemisesta; samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Fampridiinin samanaikainen käyttö dolutegraviirin kanssa on vasta-aiheista.
<i>Epilepsialääkkeet</i>		
Karbamatsepiini	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Dolutegraviirin suositeltu annos aikuisille annetaan kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä karbamatsepiinin kanssa. Pediatrisilla potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti vuorokaudessa. 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 annetaan kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä näiden metaboliaan indusoivasti vaikuttavien lääkkeiden kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti vuorokaudessa. INI-resistenttien potilaiden hoidossa on mahdollisuuksien mukaan käytettävä vaihtoehtoisia yhdistelmiä, joissa ei ole näitä metaboliaan vaikuttavia indusioivia lääkeaineita.
<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 annetaan kahdesti vuorokaudessa annettaessa sitä yhdessä mäkikuisman kanssa. Pediatriassa potilailla painon mukaan määritelty vuorokausiannos annostellaan kahdesti vuorokaudessa. Potilaille, joilla on INI-resistenssi, pitää mahdollisuuksien mukaan käyttää vaihtoehtoisia yhdistelmiä, joissa ei ole mäkikuismaa.
<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 selvästi erillään dolutegraviirista (vähintään 2 tuntia jälkeen tai 6 tuntia ennen dolutegraviirin ottamista).
Kalsiumvalmisteet (tyhjään mahaan)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Ruoan kanssa otettaessa Tivicay voidaan ottaa samanaikaisesti kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitaminivalmisteiden kanssa. Jos Tivicay otetaan paasto-olosuhteissa, tällaiset ravintolisät tai monivitaminivalmisteet on otettava vähintään 2 tuntia Tivicay-valmisteiden ottamisen jälkeen tai 6 tuntia ennen Tivicay-valmisteiden ottamista. Dolutegraviirialtistus pieneni mainitusti, kun dolutegraviiria ja näitä ravintolisia on otettu samanaikaisesti paasto-olosuhteissa. Kun dolutegraviiria ja kalsiumia tai rautaa sisältäviä ravintolisia otettiin syömisestä yhteydessä samanaikaisesti, ruoka vaikutti altistuksen muutoksiin siten, että altistus vastasi paasto-olosuhteissa otetun dolutegraviirin aiheuttamaa altistusta.
Rautavalmisteet (tyhjään mahaan)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	
Monivitaminivalmisteet (jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 %	

(tyhjään mahaan)	(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 kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Kun samanaikaisesti annetaan dolutegraviiria 50 mg kalvopäällysteisinä tabletteina kaksi kertaa vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttamista on harkittava, kun dolutegraviirin samanaikainen anto metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiiniannoksen 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)	Suositeltu dolutegraviiriannos aikuisille annetaan kahdesti vuorokaudessa, kun sitä annetaan yhdessä rifampisiinin kanssa eikä integraasinestäjäresistenssiä esiinny. Pediatriassa potilailla painon mukaan määriteltä vuorokausiannos annostellaan kahdesti vuorokaudessa. Jos integraasinestäjäresistenssiä esiintyy, tätä yhdistelmää on vältettävä (ks. kohta 4.4).
Rifabutiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 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), follikkelia stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Ehkäisytablettien annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä annetaan yhtaikaa dolutegraviirin kanssa.

<i>Kipulääkkeet</i>		
Metadoni	Dolutegraviiri ↔ Metadoni ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % Cτ ↓ 1 %	Kummankaan lääkeaineen annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Tivicay-valmistetta voidaan käyttää raskauden aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa siihen, että dolutegraviirilla olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai fetaalista/neonataalista toksisuutta.

Kahdessa laajassa (yli 14 000 raskautta), Botswanassa (Tsepamo-tutkimus) ja Eswatinissa toteutetussa, ihmisen raskauksien lopputuloksia koskevassa seurantatutkimuksessa ja muista lähteistä saaduissa tiedoissa ei ole todettu hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskin suurenemista dolutegraviirialtistuksen yhteydessä.

Koko populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000:ta elävänä syntynyttä lasta kohti (0,05–0,1 %).

Tsepamo-tutkimuksesta saadut tiedot eivät osoita merkitsevää eroa hermostoputken kehityshäiriöiden esiintyvyydessä (0,11 %) vastasyntyneillä, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjankohtana dolutegraviiria (yli 9 400 altistusta) verrattuna vastasyntyneisiin, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjankohtana retroviruslääkettä, joka ei sisältänyt dolutegraviiria (0,11 %), tai vastasyntyneisiin, joiden äideillä ei ollut HIV-infektiota (0,07 %).

Eswatinissa suoritetun tutkimuksen tiedot osoittavat hermostoputken kehityshäiriöiden esiintyvyyden olevan samankaltainen (0,08 %) vastasyntyneillä, joiden äidit käyttivät hedelmöitysjankohtana dolutegraviiria (yli 4 800 altistusta), ja vastasyntyneillä, joiden äideillä ei ollut HIV-infektiota (0,08 %).

Retroviruslääkkeiden raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) analysoidut tiedot yli 1 000 naisesta, jotka altistuivat dolutegraviirille raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, eivät viittaa merkittävien synnynnäisten kehityshäiriöiden riskin suurenemiseen verrattuna taustatasoon tai naisiin, joilla on HIV-infektio.

Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksikologisissa tutkimuksissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen, ei myöskään hermostoputken sulkeutumishäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Dolutegraviiri läpäisee istukan ihmisillä. HIV-infektion saaneilla raskaana olevilla naisilla sikiön napanuoran dolutegraviiripitoisuuden mediaani oli noin 1,3-kertainen verrattuna äidin perifeeriseen plasmapitoisuuteen.

Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin ei ole riittävästi tietoa.

Imetys

Dolutegraviiri erittyy ihmisillä pieninä määrinä äidinmaitoon (dolutegraviirin äidinmaidon ja äidin plasman suhteen mediaanin on osoitettu olevan 0,033). Dolutegraviirin vaikutuksista imetettävään vauvaan ei ole riittävästi tietoa.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Dolutegraviirin vaikutuksista miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Eläimillä tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, ettei dolutegraviiri vaikuta urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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 yliherkkyyssreaktio, 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 ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

Taulukko 4 Haittavaikutukset

Veri ja imukudos	Tuntematon	Sideroblastinen Anemia ¹
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys (ks. kohta 4.4)
	Melko harvinainen	Elpyvän immunitetin oireyhtymä (ks. kohta 4.4) ²
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Unettomuus
	Yleinen	Poikkeavat unet
	Yleinen	Masennus
	Yleinen	Ahdistuneisuus
	Melko harvinainen	Paniikkikohtaus
	Melko harvinainen	Itsemurha-ajatukset*, itsemurhayritys* *erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia.
	Harvinainen	Itsemurha* *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	Yleinen	Alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja/tai aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) kohoaminen
	Melko harvinainen	Hepatiitti
	Harvinainen	Akuutti maksan vajaatoiminta, kohonnut bilirubiiniarvo ³
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma
	Yleinen	Kutina
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Nivelsärky
	Melko harvinainen	Lihassärky
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys
Tutkimukset	Yleinen	Kreatiinifosfokinaasiarvon kohoaminen, painonnousu

¹ dolutegraviiria sisältävien hoito-ohjelmien yhteydessä on raportoitu palautuvaa sideroblastista anemiaa. Dolutegraviirin vaikutus on näissä tapauksissa epäselvä.

² ks. alla kohta Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus.

³ yhdessä kohonneiden transaminaasiarvojen kanssa.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muutokset biokemiallisissa laboratorioarvoissa

Seerumin kreatiniiniarvon nousua todettiin dolutegraviirihoidon ensimmäisellä viikolla, ja se pysyi vakaana koko 48 viikon jakson ajan. 48 viikon hoidon jälkeen havaittu muutos (keskiarvo) lähtötasosta oli 9,96 µmol/l. 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-hepatiitti-infektiota 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-hepatiitti-infektiota sairastavien alaryhmässä kaikissa hoitoryhmissä. Elpyvän immunitetin oireyhtymään sopivaa maksa-arvojen kohoamista havaittiin dolutegraviirihoidon alkaessa joillakin samanaikaista B- ja/tai C-hepatiitti-infektiota 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).

Metaboliset parametrit

Paino ja veren lipidien ja glukoosin pitoisuudet voivat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Meneillään olevien P1093- (ING112578) ja ODYSSEY-tutkimusten (201296) saatavilla olevan tiedon perusteella potilailla esiintyi ainoastaan samoja haittavaikutuksia kuin aikuisillakin potilailla. P1093- ja ODYSSEY-tutkimuksiin osallittuu 172 imeväistä, lasta ja nuorta (ikä vähintään 4 viikosta alle 18 vuoteen ja paino vähintään 3 kg), jotka saavat suositussannokset kalvopäällysteisinä tabletteina tai dispergoituvina tabletteina kerran vuorokaudessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi dolutegraviirin yliannostuksesta on vain vähän kokemuksia.

Rajalliset kokemukset yksittäisistä suuremmista annoksista (enintään 250 mg kalvopäällysteisinä tabletteina 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 tukihoitoa 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: J05AJ03

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

Dolutegraviirin IC₅₀ erilaisissa laboratoriokannoissa 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 alatyyppejen välillä ollut huomattavia eroja. Paneelissa, joka koostui alatyyppeihin 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* dolutegraviirin ja muiden testattujen retroviruslääkkeiden välillä: stavudiini, abakaviiri, efavirentsi, nevirapiini, lopinaviiri, amprenaviiri, enfuvirtidi, maraviroki ja raltegraviiri. Antagonistivaikutuksia ei havaittu myöskään dolutegraviirin ja adefoviirin välillä, eikä ribaviiriinilla ollut havaittavaa vaikutusta dolutegraviirin 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 herkkyuden 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 dolutegraviirin suhteen).

Selektiotutkimuksissa, joissa käytettiin alatyypin B kliinisiä isolaatteja, mutaatio R263K havaittiin kaikissa viidessä isolaatissa (20 viikon kuluttua ja sen jälkeen). Alatyyppejen 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 joista toisella oli B- ja toisella C-alatyyppi, mutta sillä ei ollut vaikutusta dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. G118R heikentää herkkyyttä 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 dolutegraviiriherkkyyteen *in vitro*. Kun mutaatiot, jotka on luokiteltu integraasinestäjiin (raltegraviiriin/elvitegraviiriin) liittyviksi sekundaarimutaatioiksi, lisätään näihin primaarimutaatioihin kohdennetuilla mutanteilla tehtävissä kokeissa, herkkyys dolutegraviirille on edelleen muuttumaton (kerrannaisuutos < 2 villin tyypin virukseen verrattuna), paitsi Q148-mutaation osalta, johon liittyvä kerrannaisuutos 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 (kerrannaisuutos muuttumaton, noin 1). Sen sijaan, kun aloitettiin mutanteilla, joissa oli Q148H-mutaatio (kerrannaisuutos 1), havaittiin useita sekundaarimutaatioita, joiden seurauksena kerrannaisuutos suureni > 10 -arvoihin.

Kliinisesti käyttökelpoista fenotyyppistä raja-arvoa (kerrannaisuutos villin tyypin virukseen verrattuna) ei ole määritetty. Genotyyppinen resistenssi ennusti paremmin hoitotulosta.

Raltegraviirihoitoa saaneilta potilailta peräisin olevien 705:n raltegraviirille resistentin isolaatin herkkyys dolutegraviirille analysoitiin. Dolutegraviirin kerrannaisuutos 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 integraasinestäjäryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille ($n = 1118$, seuranta-aika 48–96 viikkoa). Aikaisemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat dolutegraviiria ja lamivudiinia GEMINI-tutkimuksissa viikkoon 144 asti ($n = 716$), ei havaittu resistenssin kehittymistä integraasinestäjäryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeille.

Potilailla, joiden aikaisemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi mutta jotka eivät olleet saaneet integraasinestäjäryhmän lääkkeitä (SAILING-tutkimus), integraasinestäjiin liittyviä substituuioita 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 substitutio R263K, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 1,93; yhdellä potilaalla oli polymorfinen integraasiin liittyvä substitutio V151V/I, jonka aiheuttama suurin kerrannaisuutos oli 0,92; ja yhdellä potilaalla oli ennestään integraasiin liittyviä mutaatioita, ja hänen epäiltiin saaneen aikaisemmin integraasinestäjiä tai tartuntana integraasinestäjille resistentin viruksen. R263K-mutaatio valikoitui myös *in vitro* (ks. edellä).

Integraasinestäjäresistenssin yhteydessä (VIKING-3-tutkimus) seuraavat mutaatiot valikoituivat 32 potilaalla, joilla oli tutkimussuunnitelman mukaisesti todettu hoidon virologinen epäonnistuminen (protocol defined virological failure, PDVF) viikkoon 24 mennessä ja jotka oli myös jaettu genotyyppin mukaan (kaikki saivat 50 mg dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina 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 integraasinestäjäresistenssi esiintyi tyypillisesti potilailla, joilla oli todettu Q148-mutaatio (lähtötilanteessa tai aikaisemmin). Lisäksi PDVF 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 L74I ($n = 1$), N155H ($n = 2$).

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

Pediatrisilla potilailla, joiden aikaisemmat hoidot olivat osoittautuneet tehottomiksi mutta jotka eivät olleet saaneet aiemmin integraasineestäjäryhmän lääkkeitä, integraasineestäjiin liittyvää G118R-substituutiota havaittiin viidellä dolutegraviiria saaneista 159 potilaasta, kun dolutegraviiria annettiin yhdessä tutkijan valitseman perushoidon kanssa. Näistä viidestä potilaasta neljällä oli myös seuraavia muita integraasiin liittyviä substituutioita: L74M, E138E/K, E92E/Q ja T66I. Viidestä potilaasta, joille kehittyi hoidon aikana G118R-substituutio, neljästä oli saatavilla fenotyypitietoa. Näiden neljän potilaan kohdalla dolutegraviirin FC-arvo (kerrannaismuutos verrattuna villin tyypin virukseen) vaihteli 6-kertaisesta 25-kertaiseen.

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-tutkimuksen (ING113086) ja SINGLE-tutkimuksen (ING114467), 96 viikon tulosten analyysiin. Näitä tukevat 96 viikon tulokset avoimesta, satunnaistetusta aktiivikontrolloidusta FLAMINGO-tutkimuksesta (ING114915) ja lisätiedot SINGLE-tutkimuksen avoimesta vaiheesta viikolle 144 asti. Käsitystä dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmän tehosta aikuisilla tukevat tiedot 144 viikon kohdalta kahdesta identtisestä 148-viikkoisesta, satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, vähintään samanarvoisuutta arvioineesta monikeskustutkimuksesta eli GEMINI-1-tutkimuksesta (204861) ja GEMINI-2-tutkimuksesta (205543).

SPRING-2-tutkimuksessa 822 aikuista satunnaistettiin, ja he saivat vähintään yhden annoksen joko dolutegraviiria (50 mg kalvopäällysteisinä tabletteina 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-infektio 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 kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa) yhdistelmätablettina annetun abakaviiri-lamivudiiniyhdistelmän kanssa (dolutegraviiri + ABC/3TC) tai yhdistelmätablettina annettua efavirensi-tenofoviiri-emtrisitabiiniyhdistelmää (EFV/TDF/FTC). Lähtötilanteessa potilaiden mediaani-ikä oli 35 vuotta, 16 % oli naisia, 32 % muita kuin valkoihoisia, 7 %:lla oli samanaikainen C-hepatiitti-infektio ja 4 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Nämä ominaisuudet olivat samanlaiset eri hoitoryhmissä.

Taulukossa 5 ovat SPRING-2- ja SINGLE -tutkimusten ensisijaisten päätetapahtumien tulokset ja muut viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien kovariaattien mukaan).

Taulukko 5 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 % lv: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % lv: 2,5 %, 12,3 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen†	5 %	8 %	5 %	6 %
HIV-1 RNA <50 kopiota/ml lähtötilanteen kovariaattien 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 / afrikkalaistaustainen / 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-solumäärän muutos lähtötasosta, mediaani	230	230	246‡	187‡
* Korjattu lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan. † Sisältää potilaat, jotka vaihtoivat peruslääkehoidon uuteen lääkeaineryhmään 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 5 (yllä). SINGLE-tutkimuksessa mediaaniaika virologisen suppression saavuttamiselle oli lyhyempi dolutegraviirilla hoidetuilla potilailla (28 päivää verrattuna 84 päivään, p < 0,0001, ennalta määriteltä analyysi, tiedot korjattu multiplisiteetin suhteen).

Viikon 96 tulokset olivat yhdenmukaiset viikon 48 tulosten kanssa. SPRING-2-tutkimuksessa dolutegraviiri teho oli edelleen vertailukelpoinen (non-inferiority) raltegraviirin kanssa (virologinen suppressio 81 %:lla vs. 76 %:lla potilaista) ja mediaanimuutos CD4-solumäärässä oli 276 vs. 264

solua/mm³. SINGLE-tutkimuksessa dolutegraviiri+ABC/3TC oli edelleen tehokkaampi kuin EFV/TDF/FTC (virologinen suppressio 80 %:lla vs. 72 %:lla potilaista, hoitojen ero 8,0 % [2,3; 13,8], p = 0,006) ja CD4-solumäärien muutoksen korjattu keskiarvo oli 325 vs. 281 solua/mm³. Virologinen suppressio säilyi viikon 144 kohdalla SINGLE-tutkimuksen avoimessa vaiheessa, dolutegraviiri + ABC/3TC-haara (71 %) oli parempi kuin EFV/TDF/FTC-haara (63 %). Hoitojen ero oli 8,3 % (2,0; 14,6).

Avoimessa, satunnaistetussa aktiivikontrolloidussa FLAMINGO-tutkimuksessa (ING114915), 484 HIV-1-infektoitunutta aikuista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa, saivat yhden annoksen joko 50 mg dolutegraviiria kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa (n = 242) tai darunaviiri/ritonaviiria (DRV/r) 800 mg/100 mg kerran vuorokaudessa. 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 suppressio (HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml) dolutegraviiriryhmässä (90 %) oli parempi kuin DRV/r-ryhmässä (83 %) viikon 48 kohdalla. Hoitotulosten ero ja 95 %:n luottamusväli vakioinnin jälkeen oli 7,1 % (0,9; 13,2), p = 0,025. Virologinen suppressio dolutegraviiriryhmässä (80 %) oli parempi kuin DRV/r-ryhmässä (68 %) viikon 96 kohdalla (korjattu hoitojen välinen ero [dolutegraviiri-(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 kalvopäällysteisinä tabletteina) ja lamivudiinia (300 mg) kerran vuorokaudessa tai kolmen lääkkeen yhdistelmähoitona dolutegraviiria (50 mg kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa) ja kiinteäannoksista TDF/FTC-valmistetta. Tutkimukseenottohetkellä tutkittavien plasman HIV-1-RNA-määrä seulontavaiheessa oli 1 000 kopiota/ml – ≤ 500 000 kopiota/ml. Lähtötasotietojen yhdistetyn analyysin mukaan potilaiden mediaani-ikä oli 33 vuotta, 15 % oli naispuolisia, 31 % 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 6. 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 % lv -6,7; 1,5) GEMINI-1-tutkimuksessa ja -0,7 % (95 % lv -4,3; 2,9) GEMINI-2-tutkimuksessa, kun ennalta määritetty vähintään samanveroisuuden raja-arvo oli 10 %.

Taulukko 6 Hoitovaste (< 50 kopiota/ml, Snapshot) GEMINI 1 + 2 -tutkimuksissa, yhdistetyt tiedot viikolla 48.

	Dolutegraviiri + 3TC (N = 716) n/N (%)	Dolutegraviiri + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Kaikki potilaat	655/716 (91)	669/717 (93)
	Korjattu ero -1,7 % (95 % lv -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)	138/153 (90)
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-alatyypin 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 ($\leq 100\,000$ 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.		

Viikoilla 96 ja 144 GEMINI-tutkimuksissa korjatun hoitojen välisen eron 95% luottamusvälin alaraja oli suurempi kuin samanveroisuuden raja-arvo -10 % yksittäisten tutkimusten tuloksissa sekä yhdistettyjen tietojen analyysissä, kun tarkasteltiin niiden tutkittavien osuutta, joilla HIV-1 RNA oli < 50 kopiota/ml (snapshot), ks. taulukko 7.

Taulukko 7 Virologiset tulokset (snapshot algoritmi) GEMINI 1 + 2, yhdistetyt tiedot viikoilla 96 ja 144

	GEMINI-1 ja GEMINI-2 yhdistetyt tiedot*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Viikko 96		Viikko 144	
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml	86%	90%	82%	84%
Hoitojen välinen ero[†] (95% luottamusvälit)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
Virologisen vasteen puuttuminen <u>Syyt</u>	3%	2%	3%	3%
Mittaus hetkellä määrä ≥ 50 kopiota/ml	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
Hoito lopetettu, tehon puute	1%	$< 1\%$	1%	$< 1\%$
Hoito lopetettu, muu syy, ≥ 50 kopiota/ml	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	2%
Muutos retroviruslääkehoidossa	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
Ei virologista dataa viikolla 96 / viikolla 144 <u>Syyt</u>	11%	9%	15%	14%
Tutkimus keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman takia	3%	3%	4%	4%
Tutkimus keskeytetty muusta syystä	8%	5%	11%	9%
Kykenemättömyys seurantaan	3%	1%	3%	3%
Peruttu suostumus	3%	2%	4%	3%
Poikkeamat tutkimussuunnitelmasta	1%	1%	2%	1%
Lääkärin päätös	1%	$< 1\%$	2%	1%
Tiedot puuttuvat arviointijaksolta, mukana tutkimuksessa	0%	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
DTG=Dolutegraviiri * Yhdistettyjen tietojen analyysin tulokset vastaavat yksittäisten tutkimusten tuloksia. [†] Perustuu CMH-stratifioituun analyysiin, jossa tiedot korjattiin seuraavien lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan: Plasman HIV-1-RNA-määrä ($\leq 100\,000$ kopiota/ml vs. $> 100\,000$ kopiota/ml) ja CD4-positiivisten solujen määrä (≤ 200 solua/mm ³ vs. > 200 solua/mm ³). Yhdistettyjen tietojen analyysin tiedot stratifioitiin myös tutkimuksen mukaan. Samanveroisuuden raja-arvona käytettiin 10 %. N = Tutkittavien määrä jokaisessa hoitoryhmässä.				

CD4-positiivisten T-solujen määrän keskimääräinen kasvu viikolle 144 mennessä oli 302 solua/mm³ dolutegraviiri- ja lamivudiinihaarassa ja 300 solua/mm³ dolutegraviiri ja tenofoviiri/emtrisiitabiinihaarassa.

Hoidon aikana ilmaantunut resistenssi aiemmin hoitamattomilla potilailla, joiden hoito epäonnistui
Hoidon myötä ilmenneitä primaariresistenssitapauksia integraasineestäjä- 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 raltegraviiriresistenssi. 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 144 mennessä todettu yhtään hoidon aikana kehittynyttä resistenssitapausta integraasineestäjäryhmän eikä NRTI-ryhmän lääkkeitä sen paremmin dolutegraviiri+3TC-ryhmässä kuin dolutegraviiri+TDF/FTC-verrokkiryhmässä.

Potilaat, joiden aikaisempi hoito oli epäonnistunut mutta jotka eivät olleet aiemmin saaneet integraasineestäjäryhmän 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 kalvopäällysteisinä tabletteina kerran vuorokaudessa tai raltegraviiria 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-infektio ja 46 %:lla oli CDC-luokan C tauti. Kaikki potilaat olivat resistenttejä vähintään kahdelle ART-lääkeryhmälle ja 49 % vähintään kolmelle ART-lääkeryhmälle lähtötilanteessa.

Taulukossa 8 ovat SAILING-tutkimuksen viikon 48 tulokset (mukaan lukien tulokset lähtötilanteen tärkeimpien kovariaattien mukaan).

Taulukko 8 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 % lv: 0,7 %, 14,2 %)	
Virologisen vasteen puuttuminen	20 %	28 %
HIV-1 RNA < 50 kopiota/ml lähtötilanteen kovariaattien 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		
Genotyyppitykseen perustuva herkkyysluku* < 2	155 / 216 (72 %)	129 / 192 (67 %)
Genotyyppitykseen perustuva herkkyysluku* = 2	96 / 138 (70 %)	101 / 169 (60 %)
DRV:n käyttö perushoito-ohjelmassa		
Ei DRV:tä	143 / 214 (67 %)	126 / 209 (60 %)
DRV + primaarisia PI-mutaatioita	58 / 68 (85 %)	50 / 75 (67 %)

DRV, ei 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 / afrikkalaistaustainen / 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 stratifointitekijöiden mukaan.		
§ 4 potilasta suljettiin pois tehon analyysistä yhden tutkimuskeskuksen aineiston puutteiden vuoksi.		
* Genotyyppitykseen perustuva herkkyysluku (GSS) määriteltiin niiden perushoito-ohjelmaan kuuluvien retroviruslääkkeiden kokonaismääräksi, joille potilaan virusisolaatti todettiin herkäksi lähtötilanteessa genotyyppisten resistenssitutkimusten perusteella.		
† Muut alatyypit olivat: Yhdistelmä (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), kaikki muut < 10.		

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

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

Potilaat, joiden integraasineestäjiä sisältänyt aikaisempi hoito oli epäonnistunut (ja joilla oli integraasineestäjäresistenssi)

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 näyttöä raltegraviiri- ja/tai elvitegraviiri-resistenssistä. Potilaat saivat 50 mg:n annoksen Tivicay-hoitoa kalvopäällysteisinä tabletteina kahdesti vuorokaudessa nykyisen tehottoman 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 aikaisempaa näyttöä resistenssistä (mutta ei seulontavaiheessa). Raltegraviiri tai elvitegraviiri kuului osana nykyiseen tehottomaan 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-infektio. 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-lääkeryhmiä 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 lv: -1,3 – -1,5 log₁₀, p < 0,001). Hoitovaste oli yhteydessä INI-resistenssiin liittyviin mutaatioihin lähtötilanteessa, kuten taulukosta 9 nähdään.

Taulukko 9 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	Dolutegraviiri 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 sekundaarimutaatiota ^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 lähtötilanteessa ja heiltä oli saatavilla HIV-1-RNA-arviointitulos päivältä 8			
^a Sisälsi integraasinestäjaresistenssiin liittyvät primaarimutaatiot N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Seuraavista sekundaarimutaatioista: G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

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

Toiminnallisen monoterapiavaiheen jälkeen potilailla oli mahdollisuus optimoida perushoito-ohjelmansa uudelleen, mikäli mahdollista. Kokonaisvasteisuus 24 viikon hoidon aikana oli 69 % (126/183), ja vaste yleisesti säilyi viikolle 48 asti, jolloin 116 potilaalla 183 potilaasta (63 %) oli HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml (ITT-E-populaatio, 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), näin saadun ”virologisen hoitotuloksen (VO) populaation” vastaavat vasteosuudet 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 10. Optimoidun perushoito-ohjelman (OBR) kokonaisherkkyysluku (OSS) ei ollut yhteydessä viikon 24 eikä viikon 48 hoitovasteeseen.

Taulukko 10 Hoitovaste lähtötilanteen resistenssin mukaan, VIKING-3-tutkimuksen VO-populaatio (HIV-1-RNA-määrä < 50 solua/ml, Snapshot-algoritmi)

	Viikko 24 (N = 161)					Viikko 48 (N=160)
Johdettu IN-mutaatioryhmä	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 (82 %)	38/55 (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 aikaisempaa tai fenotyyppistä näyttöä INI-resistenssistä.

² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

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 lumekontrolloidussa VIKING-4-tutkimuksessa (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 kalvopäällysteisinä tabletteina 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 %:lla ≥ 1 merkittävää NNRTI-, ja 67 %:lla ≥ 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 kalvopäällysteisinä tabletteina 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 lv: -1,5 – -0,8 log₁₀ kopiota/ml, p < 0,001). Tässä lumekontrolloidussa tutkimuksessa 8. päivän hoitovaste oli täysin samansuuntainen VIKING-3-tutkimuksen (ei lumekontrolloitu) tulosten kanssa, myös suhteessa lähtötilanteen integraasinestäjäresistenssin kategorioihin. Viikon 48 kohdalla 12/30 (40 %) tutkittavalla oli HIV-1-RNA < 50 kopiota/ml (ITT-populaatio, Snapshot-algoritmi).

VIKING-3- ja VIKING-4-tutkimusten 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 sekundaarimutaatio; ja 5/19 (26 %) tutkittavalla, joilla oli Q148 + ≥ 2 sekundaarimutaatiota.

Pediatriset potilaat

Meneillään olevassa vaiheen I/II avoimessa, 48 viikon pituisessa monikeskustutkimuksessa (P1093/ING112578) arvioitiin kerran päivässä annostellun dolutegraviirin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta, siedettävyyttä ja tehoa yhdistelmähoitojen osana HIV-1-positiivisilla ≥ 4 viikon ja < 18 vuoden ikäisillä imeväisillä, lapsilla ja nuorilla, joista useimmat olivat saaneet aiemmin muuta hoitoa.

Tehotulokset (taulukko 11) koskevat tutkittavia, jotka saivat joko dispergoituvia tabletteja tai kalvopäällysteisiä tabletteja suositusannoksina kerran vuorokaudessa.

Taulukko 11 Antiviraalinen ja immunologinen teho pediatriisilla potilailla viikkoon 24 ja viikkoon 48 mennessä

	Viikko 24 N = 75		Viikko 48 N = 66	
	n/N	% (95 % lv)	n/N	% (95 % lv)
Niiden tutkittavien osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Niiden tutkittavien osuus, joilla HIV-RNA-määrä oli < 400 kopiota/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Mediaani (n)	(K1; K3)	Mediaani (n)	(K1; K3)
CD4+-solumäärän muutos lähtötilanteesta (solua/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
CD4+-solujen prosenttiosuuden muutos lähtötilanteesta	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
K1; K3 = Ensimmäinen ja kolmas kvartiili. ^a Tässä analyysissä HIV-1-RNA-testitulokset tasolla < 200 kopiota/ml on ilmoitettu tasolla > 50 kopiota/ml, jos käytetyn testimenetelmän havaitsemisraja oli 200 kopiota/ml. ^b Analyyseissä käytettiin Snapshot-algoritmia.				

Hoidon virologinen epäonnistuminen todettiin 36 potilaalla, joista 5 potilaalla oli kehittynyt integraasineestäjäsubstituutio G118R. Näistä viidestä potilaasta neljällä oli myös seuraavia integraasiin liittyviä substituutioita: L74M, E138E/K, E92E/Q ja T66I. Viidestä potilaasta, joille kehittyi hoidon aikana G118R-substituutio, neljästä oli saatavilla fenotyyppitietoa. Näiden neljän potilaan kohdalla dolutegraviirin FC-arvo (kerrannaismuutos verrattuna villin tyypin virukseen) vaihteli 6-kertaisesta 25-kertaiseen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Tivicay-valmisteen käytöstä HIV-infektion hoidossa 4 viikon – alle 6 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Dolutegraviirin ja lamivudiinin käytöstä kahden lääkkeen yhdistelmähoitona pediatristen potilaiden hoidossa ei ole tietoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Dolutegraviirin farmakokinetiikka on samanlainen terveillä tutkittavilla ja HIV-potilailla. Dolutegraviirin 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_τ-arvon osalta 30–65 % kaikissa tutkimuksissa. Yksilöiden väliset dolutegraviirin farmakokineettiset vaihtelut olivat suurempia HIV-potilailla kuin terveillä tutkittavilla. Arvojen vaihtelevuus samalla yksilöllä eri ajankohtina (CVw%) on vähäisempää kuin yksilöiden välinen vaihtelevuus.

Dispergoituvien tablettien biologinen hyötyosuus eroaa kalvopäällysteisten tablettien biologisesta hyötyosuudesta. Dispergoituvien tablettien suhteellinen biologinen hyötyosuus on noin 1,6-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin tabletteihin. 30 mg:n dolutegraviiriannos, joka annetaan kuutena 5 mg:n dispergoituvana tablettina, tuottaa siis samankaltaisen altistuksen kuin yhtenä tai useampana kalvopäällysteisenä tablettina annettu 50 mg:n dolutegraviiriannos. Vastaavasti 25 mg:n dolutegraviiriannos, joka annetaan viitenä 5 mg:n dispergoituvana tablettina, tuottaa samankaltaisen altistuksen kuin neljänä 10 mg:n kalvopäällysteisenä tablettina annettu 40 mg:n dolutegraviiriannos.

Imeytyminen

Dolutegraviiri imeytyy nopeasti suun kautta annettuna, ja aika huippupitoisuuden saavuttamiseen ($T_{\max}$) oli 1–3 tuntia (mediaani) kalvopäällysteisinä tabletteina tai dispergoituvina tabletteina annetun annoksen jälkeen.

Ruoka lisäsi ja hidasti dolutegraviirin imeytymistä. Dolutegraviirin biologinen hyötyosuus riippuu aterian koostumuksesta: dolutegraviirin $AUC_{(0-\infty)}$ -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 tuntiin, 4 tuntiin ja 5 tuntiin kalvopäällysteisiä tabletteja käytettäessä. 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). Ruoan vaikutusta ei ole tutkittu muodollisissa tutkimuksissa dispergoituvilla tableteilla. Olemassa olevan tiedon perustella ruoan vaikutuksen ei oleteta olevan suurempi dispergoituvilla tableteilla kuin kalvopäällysteisillä tableteilla.

Dolutegraviirin absoluuttista biologista 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. Dolutegraviirin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole riippuvainen dolutegraviirin pitoisuudesta. Lääkeaineeseen liittyvän radioaktiivisuuden pitoisuus veressä suhteessa sen pitoisuuteen plasmassa 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-ohjelmalla, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (samantasoinen kuin sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuus plasmassa ja suurempi kuin IC_{50}).

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 glukuronidoitumalla ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta. Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoiduu 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 eetteriglukuronidina (18,9 % koko annoksesta), N-dealkylaatiometaboliittina (3,6 % koko annoksesta) ja metaboliittina, jota muodostuu, kun bentsyylihiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

Yhteisvaikutukset

In vitro dolutegraviirilla ei ollut suoraa estovaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus ($IC_{50} > 50 \mu M$) sytokromi P450 (CYP) -entsyymeihin CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19,

CYP2D6 tai CYP3A, uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaaseihin (UGT) UGT1A1 tai UGT2B7 tai kuljettajaproteiineihin P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 tai MRP4. *In vitro* dolutegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviiriin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja (ks. kohta 4.5).

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

Eliminaatio

Dolutegraviiriin 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/ei-lineaarisuus

Dolutegraviiriin farmakokinetiikan lineaarisuus riippuu annoksesta ja lääkemuodosta. Kalvopäällysteisinä tabletteina suun kautta annetun dolutegraviiriin farmakokinetiikka oli yleensä epälineaarinen, ja plasman lääkeainealtistus suureni vähemmän kuin suhteessa annokseen välillä 2–100 mg. Dolutegraviiri-altistus näyttää kuitenkin suurenevan suhteessa annokseen välillä 25–50 mg kalvopäällysteisinä tabletteina annettuna. Kun annostus oli 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kahdesti vuorokaudessa, altistus oli 24 tunnin aikana noin kaksinkertainen verrattuna annostukseen 50 mg:n kalvopäällysteinen tabletti kerran vuorokaudessa.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Satunnaistetussa annoksenmäärittäytutkimuksessa, 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 log₁₀ (keskiarvo), kun annos oli 50 mg kalvopäällysteisinä tabletteina. Tämä antiviraalinen vaste säilyi 3–4 vuorokautta viimeisen annoksen jälkeen 50 mg:n annoksia kalvopäällysteisinä tabletteina saaneessa ryhmässä.

PK/PD-mallinnus, jossa käytettiin yhdistettyjä tietoja integraasinestäjäresistenteillä potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista, viittaa siihen, että annoksen korottaminen 50 mg:n kalvopäällysteisestä tabletista kahdesti vuorokaudessa 100 mg:aan kalvopäällysteisinä tabletteina kahdesti vuorokaudessa saattaa lisätä dolutegraviiriin 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 tai L74I. Vaikka näitä simuloituja tuloksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa, tätä korkeaa annosta voidaan harkita tapauksissa, joissa potilaalla on Q148 + ≥ 2 sekundaarimutaatiota kohdissa G140A/C/S, E138A/K/T tai L74I ja jäljellä on yleisesti rajallinen määrä hoitovaihtoehtoja edenneen moniluokkaresistenssin vuoksi. Annoksesta 100 mg kalvopäällysteisinä tabletteina 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 dolutegraviiri-altistuksen turvallisuutta ei ole varmistettu.

Erityisryhmät

Lapset

Kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa (P1093/ING112578 ja ODYSSEY/201296) arvioitiin kerran vuorokaudessa annosteltujen dispergoituvien ja kalvopäällysteisten dolutegraviiritablettien farmakokinetiikkaa HIV-1-positiivisilla, ≥ 4 viikon – < 18 vuoden ikäisillä imeväisillä, lapsilla ja

nuorilla. Taulukossa 12 esitetään yhteenveto simuloidusta plasman vakaan tilan lääkealtistuksesta kerran päivässä annosteltuna eri painoluokkien annoksilla.

Taulukko 12 Yhteenveto DTG:n simuloiduista farmakokinetiikan parametreista, kun lääkettä annettiin kerran vuorokaudessa painoluokan mukaisina annoksina HIV-1-positiivisille pediatriksille potilaille

Painoluokka (kg)	Dolutegraviiri-valmisteen lääkemuoto ^a	Annos kerran vuorokaudessa (mg)	Farmakokinetiikan parametri Geometrisen keskiarvo (90 % lv)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 h} (µg*h/ml)	C _{24 h} (ng/ml)
3 – < 6	Disp. tabl.	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 – < 10 ^b	Disp. tabl.	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 – < 10 ^c	Disp. tabl.	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 – < 14	Disp. tabl.	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 – < 20	Disp. tabl.	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 378)
	Kalvop. tabl.	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 – < 25	Disp. tabl.	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	Kalvop. tabl.	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 – < 30	Kalvop. tabl.	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 – < 35	Kalvop. tabl.	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥ 35	Kalvop. tabl.	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Tavoite: Geometrisen keskiarvo				46 (37–134)	995 (697–2260)
Disp. tabl. = dispergoituva tabletti Kalvop. tabl. = kalvopäällysteinen tabletti d. Dispergoituvien dolutegraviiritablettien biologinen hyötyosuus on ~1,6-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin dolutegraviiritabletteihin. e. Ikä < 6 kk f. Ikä ≥ 6 kk					

Taulukossa 13 esitetään simuloitu plasman vakaan tilan lääkealtistus vaihtoehtoisella, kahdesti vuorokaudessa annettavalla annostelulla eri painoluokkien annoksilla. Toisin kuin kerran päivässä annostelusta, simuloituja tuloksia kahdesti päivässä annostelusta ei ole vahvistettu kliinisillä tutkimuksilla.

Taulukko 13 Yhteenveto DTG:n simuloituista farmakokinetiikan parametreista, kun lääkettä annettiin vaihtoehtoisesti kahdesti vuorokaudessa painoluokan mukaisina annoksina HIV-1-positiivisille pediatriksille

Painoluokka (kg)	Dolutegraviiri-valmisteen lääkeformaatio ^a	Annos kahdesti vuorokaudessa (mg)	Farmakokinetiikan parametri Geometrisen keskiarvo (90 % lv)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 h} (µg·h/ml)	C _{24 h} (ng/ml)
6 – < 10 ^b	Disp. tabl.	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 – < 10 ^c	Disp. tabl.	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 – < 14	Disp. tabl.	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 – < 20	Disp. tabl.	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
			4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 – < 25	Disp. tabl.	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	Kalvop. tabl.	20	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 – < 30	Disp. tabl.	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	Kalvop. tabl.	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 – < 35	Kalvop. tabl.	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥ 35	Kalvop. tabl.	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)
Disp. tabl. = dispergoituva tabletti Kalvop. tabl. = kalvopäällysteinen tabletti g. Dispergoituvien dolutegraviiritablettien biologinen hyötyosuus on ~1,6-kertainen verrattuna kalvopäällysteisiin dolutegraviiritabletteihin. h. Ikä < 6 kk i. Ikä ≥ 6 kk					

Läkkäät 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 eliminoinnissa. Dolutegraviirin (50 mg:n kerta-annos kalvopäällysteisinä tabletteina) farmakokinetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla ja vastaavilla terveillä verrokeilla. Dolutegraviirialtistus pieneni

noin 40 % vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ryhmässä. Pienenemisen mekanisme 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 kalvopäälysteisinä tabletteina kahdeksalle tutkittavalle, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja kahdeksalle vastaavalle terveelle aikuiselle verrokkille. Vaikka dolutegraviirin kokonaispitoisuus plasmassa oli molemmissa ryhmissä samanlainen, altistus sitoutumattomalle dolutegraviirille oli kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä verrokeilla. Annostuksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta Tivicayn farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit

Ei ole näyttöä siitä, että lääkeaineita 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 (yhdysvaltalaisilla) tutkittavilla todettuja farmakokineettisiä parametrejä.

Samanaikainen B- tai C-hepatiitti-infektio

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei samanaikainen C-hepatiitti-infektio vaikuttanut kliinisesti merkittävästi dolutegraviirialtistukseen. Samanaikaista B-hepatiitti-infektiota 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 mikrotumatestissä *in vivo*. Dolutegraviiri ei ollut karsinogeeninen hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

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

Eläimillä tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa dolutegraviirin osoitettiin läpäisevän istukan.

Kun dolutegraviiria annettiin tiineille rotilla suun kautta enintään 1000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–17. päivänä, sillä ei ollut emoon eikä yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (AUC-arvon perusteella 27-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen kahdesti vuorokaudessa otettuna). 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 (AUC-arvon perusteella 0,40-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen kahdesti vuorokaudessa otettuna). Kaniineilla havaittiin emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (syödyn ruokamäärän väheneminen, uloste-/virtsamäärän niukkuus/puuttuminen, hidastunut painonnousu) annostasolla 1000 mg/kg (AUC-arvon perusteella 0,40-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen otettuna kahdesti vuorokaudessa).

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 toksisuuden kohde-elimiä täysikasvuisiin verrattuna. NOAEL-annoksella 2 mg/kg/vrk nuorilla rotilla päivänä 13 syntymän jälkeen saavutetut AUC-arvot olivat ~3–6-kertaisesti suuremmat kuin 3 –< 10 kg painavilla pediatriasilla potilailla (ikä 4 viikkoa – > 6 kk).

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 annostasoilla, joiden aiheuttama systeeminen altistus AUC-arvon perusteella oli rotilla noin 21-kertainen ja apinoilla 0,82-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen kahdesti vuorokaudessa. 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 vastaavaan mg/m²-annokseen kahdesti vuorokaudessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mannitoli (E421)
Mikrokiteinen selluloosa
Povidoni
Natriumtärkkelysglykolaatti
Kolloidinen piidioksidi ja mikrokiteinen selluloosaKrospovidoni
Natriumstearyylifumaraatti
Kalsiumsulfaattidihydraatti
Sukraloosi
Mansikka–kerma-aromi

Tabletin päällys

Titaanidioksidi (E171)
Hypromelloosi
Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropeenista valmistettu turvakierrekorkki ja polyeteenillä päällystetty, induktiokuumennuksella saumattu tiiviste. Purkeissa on 60 dispergoituvaa tablettia ja kuivausainetta.

Pakkauksen mukana toimitetaan lääkemitta ja mittaruisku. Molemmat on valmistettu polypropeenista ja molemmissa on mitta-asteikko. Ruiskun mäntä on HDPE-muovia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pakkausselosteessa on tabletin dispergoimista koskevat perusteelliset ohjeet (ks. Käyttöohjeet vaihe vaiheelta).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/892/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.1.2014
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.9.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

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

Kalvopäällysteiset tabletit:

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

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

5 mg:n dispergoituvat tabletit:

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

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa 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 lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty 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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
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
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
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 PISTEKIRJOITUKSELLA**

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
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
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 PISTEKIRJOITUKSELLA**

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
--

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS, 5 mg dispergoituva tabletti****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tivicay 5 mg dispergoituva tabletti
dolutegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 5 mg dolutegraviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 dispergoituvaa tablettia

Pakkauksessa on lääkemitta ja mittaruisku.

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. Kuivausainetta ei saa niellä.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/892/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

tivicay 5 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, 5 mg dispergoituva tabletti****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tivicay 5 mg dispergoituva tabletti
dolutegraviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi dispergoituva tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia määrän, joka vastaa 5 mg dolutegraviiria

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 dispergoituvaa 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. Kuivausainetta ei saa niellä.

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/1/13/892/007

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 (tai lapsesi aloittaa, jos kyseessä on lapsesi hoito) 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 (tai lapsellesi, jos kyseessä on lapsesi hoito) 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 6 vuotta täyttäneille, vähintään 14 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 tiettyntyyppisiä 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 (tai lapsesi on, jos kyseessä on lapsesi hoito) allerginen dolutegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
 - jos käytät (tai lapsesi käyttää) fampridiini -nimistä lääkettä (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini; käytetään multippeliskleroosin hoidossa).
- Kerro lääkärille, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua (tai lastasi).

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 (tai lapsesi käyttää, jos kyseessä on lapsesi hoito) Tivicayta.

→ **Lue tämän pakkausselosteen kappale 4.**

Lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 6-vuotiaille lapsille, alle 14 kg painaville lapsille tai lapsille, joiden HIV-infektio on vastustuskykyinen eli resistentti muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille. Kalvopäällysteisiä Tivicay-tabletteja ei ole vielä tutkittu alle 6-vuotiaiden tai alle 14 kg painavien lasten hoidossa.

On tärkeää, että lapset **käyvät sovituilla lääkärikäynneillä** (lisätiedot, ks. ”Käyttö lapsille ja nuorille” kohdassa 3).

Muut lääkevalmisteet ja Tivicay

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai suunnittelet muiden lääkkeiden ottamista (tai lapsesi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai suunnittelee ottavansa muita lääkkeitä).

Älä ota Tivicayta yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:

- fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini), käytetään **multippeliskleroosin** hoidossa.

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

Kerro lääkärille, jos käytät (tai lapsesi käyttää) 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.)
- kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet. **Jos otat Tivicayn ruoan kanssa**, voit ottaa kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä ravintolisä tai monivitamiinivalmisteita samaan aikaan Tivicayn kanssa. **Jos et ota Tivicayta ruoan kanssa, älä ota kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** sisältäviä ravintolisä tai monivitamiinivalmisteita 6 tunnin aikana ennen Tivicay-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin 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 (tai lapsesi käyttää) jotakin näistä. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai määrätä ylimääräisiä seurantakäyntejä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

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

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

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Pieniä määriä Tivicayn sisältämistä aineista voi erittyä äidinmaitoon.

Jos imetät tai harkitsset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

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

Tivicay sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tivicayta otetaan

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

- **Tavanomainen annos** on 50 mg **kerran vuorokaudessa**.
- Jos käytät **tiettyjä muita lääkkeitä**, annos on 50 mg **kaksi kertaa vuorokaudessa**.
- **Jos HIV on resistentti** muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille, tavanomainen annos on 50 mg **kaksi kertaa vuorokaudessa**.

Lääkäri päättää, mikä on oikea Tivicay-annos sinulle.

Niele tabletti/tabletit nesteen kera.

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

Tivicay on saatavilla myös **dispergoituvina tabletteina**. Kalvopäällysteiset tabletit ja dispergoituvat tabletit ovat erilaisia, joten kalvopäällysteisiä tabletteja **ei saa vaihtaa** dispergoituviin tabletteihin eikä päinvastoin, ellet ole ensin keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

Käyttö lapsille ja nuorille

- **Lasten Tivicay-annosta** on muutettava lapsen iän myötä tai painon noustessa.
→ Onkin tärkeää, että lapset **käyvät sovituilla lääkärikäynneillä**.
- Lapset ja nuoret, jotka painavat vähintään 20 kg, voivat ottaa aikuisten annoksen eli 50 mg kerran vuorokaudessa tai 25 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkärisi päättää kuinka Tivicay tulee ottaa.
- Lääkäri päättää oikean Tivicay-annoksen 6–12-vuotiaalle lapselle lapsen painon mukaan.
- Tukehtumisriskin pienentämiseksi lapset **saavat niellä vain yhden tabletin kerrallaan**.
- Tivicay-hoitoa **ei** saa antaa lapsille ja nuorille, joiden **HIV-infektio on resistentti** muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille.

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.

Kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet

Kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet voivat estää Tivicayn imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Jos otat Tivicayn ruoan kanssa, voit ottaa kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä ravintolisä tai monivitamiinivalmisteita samaan aikaan Tivicayn kanssa. **Jos et ota Tivicayta ruoan kanssa, älä ota kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** sisältäviä ravintolisä tai monivitamiinivalmisteita 6 tunnin aikana ennen Tivicay-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Tivicayn ottamisen jälkeen.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden käytöstä Tivicayn kanssa.

Jos otat enemmän Tivicayta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Tivicayn

Jos olet unohtanut (tai lapsesi on 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 nivelsärky.

→ **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
- painonnousu
- unettomuus
- huimaus
- poikkeavat unet
- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- ahdistuneisuus
- energian puute (*väsymys*)
- ilmavaivat
- kohonneet maksaentsyymi-arvot
- lihasten tuottamien entsyymien (*kreatiinikinaasi*) kohonneet arvot.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

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

- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- itsemurhayritys*
- itsemurha-ajatukset*
- paniikkikohtaus
- 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)
- veresi bilirubiinitasojen kasvu (maksan toiminnasta kertova koe)
- itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia).

→ **Kerro välittömästi lääkärillesi** mikäli koet mitä tahansa mielenterveysongelmia (ks. myös muut mielenterveysongelmat yllä).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon

Yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella:

- tila, jossa punasolut eivät muodostu normaalisti (*sideroplastinen anemia*).

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 ilmentyä 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 (tai lapsellesi) 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.**

Vaikutukset painoon, veren rasva-arvoihin ja verensokeriarvoihin

HIV-hoidon aikana saattaa esiintyä painonnousua ja veren rasva-arvojen sekä verensokeriarvojen suurenemista. Tämä liittyy osittain terveydentilan ja elämäntapojen palautumiseen ennalleen, ja joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

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 lääkevalmisteiden 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, natriumtärkkelysglykolaatti, natriumstearyylifumaraatti, osittain hydrolysoitu poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli, talkki ja 25 mg:n ja 50 mg:n tableteissa keltainen rautaoksidi (E172).

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 kuivausaineen, 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
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

Valmistaja

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

tai

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kk VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Tivicay 5 mg dispergoituvat tabletit dolutegraviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat (tai lapsesi aloittaa, jos kyseessä on lapsesi hoito) tämän 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 (tai lapsellesi, jos kyseessä on lapsesi hoito) eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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

Mukana on myös käyttöohjeet vaihe vaiheelta.

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 4 viikkoa täyttäneille, vähintään 3 kg painaville lapsille.

Tivicay ei paranna HIV-infektiota. Se vähentää virusten määrää elimistössä ja pitää määrän alhaisella tasolla. Tämän seurauksena myös CD4-solujen määrä veressä suurenee. CD4-solut ovat tiettytyyppisiä 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 jonkin lääkkeesi käyttöä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Tivicayta

Älä ota Tivicayta

- jos olet (tai lapsesi on, jos kyseessä on lapsesi hoito) allerginen dolutegraviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
 - jos käytät (tai lapsesi käyttää) fampridiini-nimistä lääkettä (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini; käytetään multippeliskleroosin hoidossa).
- Kerro lääkärille, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua (tai lastasi).

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 (tai lapsesi käyttää, jos kyseessä on lapsesi hoito) Tivicayta.

→ **Lue tämän pakkausselosteen kohta 4.**

Lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 4 viikon ikäisille lapsille, alle 3 kg painaville lapsille tai lapsille, joiden HIV-infektio on vastustuskykyinen eli resistentti muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille. Dispergoituvia Tivicay-tabletteja ei ole vielä tutkittu alle 4 viikon ikäisten tai alle 3 kg painavien lasten hoidossa.

On tärkeää, että lapset **käyvät sovituilla lääkärikäynneillä** (lisätiedot, ks. ”Lapset ja nuoret” kohdassa 3).

Muut lääkevalmisteet ja Tivicay

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai aiot ottaa muita lääkkeitä (tai lapsesi parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai aikoo ottaa muita lääkkeitä).

Älä ota Tivicayta yhdessä seuraavan lääkkeen kanssa:

- fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini), käytetään **multippeliskleroosin** hoidossa.

Jotkin lääkkeet voivat vaikuttaa Tivicayn tehoon tai lisätä haittavaikutusten mahdollisuutta. Tivicay voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos käytät (tai lapsesi käyttää) 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.)
- kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet. **Jos otat Tivicayn ruoan kanssa**, voit ottaa kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä ravintolisä tai monivitamiinivalmisteita samaan aikaan Tivicayn kanssa. **Jos et ota Tivicayta ruoan kanssa, älä ota kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** sisältäviä ravintolisä tai monivitamiinivalmisteita 6 tunnin aikana ennen Tivicay-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin 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 karbamatssepiini, joita käytetään **epilepsian** tai **kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), joka on **masennuksen** hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

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

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

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

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

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Pieniä määriä Tivicayn sisältämistä aineista voi erittyä äidinmaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

→ **Älä aja tai käytä koneita**, ellet ole varma, ettei tarkkaavuutesi ole heikentynyt.

Tivicay sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Tivicayta otetaan

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

Aikuiset

- **Tavanomainen annos aikuisilla** on 30 mg (kuusi 5 mg:n dispergoituvaa tablettia) **kerran vuorokaudessa**.
- Jos käytät **eräitä muita lääkkeitä**, annos on 30 mg (kuusi 5 mg:n dispergoituvaa tablettia) **kaksi kertaa vuorokaudessa**.
- **Jos HIV on resistentti** muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille, tavanomainen annos on 30 mg (kuusi 5 mg:n dispergoituvaa tablettia) **kaksi kertaa vuorokaudessa**.

Lääkäri päättää, mikä on oikea Tivicay-annos sinulle.

Lapset ja nuoret

- **Lasten Tivicay-annosta** on muutettava lapsen iän myötä tai painon noustessa.
→ Onkin tärkeää, että lapset **käyvät sovituilla lääkärikäynneillä**.
- Lapset ja nuoret, jotka painavat vähintään 20 kg, voivat ottaa aikuisten annoksen eli 30 mg kerran vuorokaudessa tai 15 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkärisi päättää kuinka Tivicay tulee ottaa.
- Vähintään 4 viikon ikäisten ja 3–20 kg painavien lasten hoidossa lääkäri päättää oikean Tivicay-annoksen lapsen painon ja iän perusteella.
- Jos tabletit nielaistaan kokonaisina veden kera, lapset **saavat niellä vain yhden tabletin kerrallaan** tukehtumisriskin pienentämiseksi.
- Tivicay-hoitoa **ei** saa antaa lapsille ja nuorille, joiden **HIV-infektio on resistentti** muille Tivicayn kaltaisille lääkkeille.

Dispergoituvien tablettien ottaminen

- Dispergoituvat tabletit voidaan dispergoida (hajottaa) juomaveteen tai nielaista kokonaisina juomaveden kera. Tablettien dispergoimiseen tarvittava vesimäärä riippuu määrätystä tablettimäärästä. Tabletin/tablettien tulee antaa dispergoitua (hajota) kokonaan ennen nielemistä. **Tutustu erillisiin käyttöohjeisiin** tablettien dispergoimisesta ja antamisesta pakkauksen mukana tulevan lääkemitan ja mittaruiskun avulla.
- Tabletteja **ei** saa pureskella, pilkkoa eikä murskata.

- Tivicay voidaan ottaa **ruoan kanssa tai ilman**. Kun Tivicay otetaan kahdesti vuorokaudessa, lääkäri saattaa neuvoa sinua ottamaan sen ruoan kanssa.

Tivicay on saatavilla myös **kalvopäällysteisinä tabletteina**. Kalvopäällysteiset tabletit ja dispergoituvat tabletit ovat erilaisia, joten kalvopäällysteisiä tabletteja **ei saa vaihtaa** dispergoituviin tabletteihin eikä päinvastoin, ellet ole ensin keskustellut asiasta lääkärin kanssa.

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 äläkä 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.

Kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet

Kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävät ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet voivat estää Tivicayn imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Jos otat Tivicayn ruoan kanssa, voit ottaa kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältäviä ravintolisä tai monivitamiinivalmisteita samaan aikaan Tivicayn kanssa. **Jos et ota Tivicayta ruoan kanssa, älä ota kalsiumia, rautaa tai magnesiumia** sisältäviä ravintolisä tai monivitamiinivalmisteita 6 tunnin aikana ennen Tivicay-annoksen ottamista tai vähintään 2 tuntiin Tivicayn ottamisen jälkeen.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita kalsiumia, rautaa tai magnesiumia sisältävien ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden käytöstä Tivicayn kanssa.

Jos otat enemmän Tivicayta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Tivicayn

Jos olet unohtanut (tai lapsesi on 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 hättävähäikutukset

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

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

Yleiset hättävähäikutukset

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

- ihottuma
- kutina
- oksentelu
- vatsakipu
- vatsavaivat
- painonnousu
- unettomuus
- huimaus
- poikkeavat unet
- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- ahdistuneisuus
- energian puute (*väsymys*)
- ilmavaivat
- kohonneet maksaentsyymiarvot
- lihasten tuottamien entsyymien (*kreatiinifosfokinaasi*) kohonneet arvot.

Melko harvinaiset hättävähäikutukset

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

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

** erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia*

Harvinaiset hättävähäikutukset

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

- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa).
- veresi bilirubiinitasojen kasvu (maksan toiminnasta kertova koe)
- itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia).

→ **Kerro välittömästi lääkärillesi** mikäli koet mitä tahansa mielenterveysongelmia (ks. myös muut mielenterveysongelmat yllä).

Haittavaikutukset, joiden yleisyys on tuntematon

Yleisyyttä ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella:

- tila, jossa punasolut eivät muodostu normaalisti (*sideroplastinen anemia*).

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 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 ilmentyä 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 (tai lapsellesi) 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 minkä tahansa näistä oireista:

→ **Ota yhteyttä lääkäriin.**

Vaikutukset painoon, veren rasva-arvoihin ja verensokeriarvoihin

HIV-hoidon aikana saattaa esiintyä painonnousua ja veren rasva-arvojen sekä verensokeriarvojen suurenemista. Tämä liittyy osittain terveydentilan ja elämäntapojen palautumiseen ennalleen, ja joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. 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 lääkevalmisteeseen turvallisuudesta.

5. Tivicayn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

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

Lääkkeitä ei pidä 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 5 mg dolutegraviiria.
- Muut aineet ovat mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa, povidoni, natriumtärkkelysglykolaatti, kolloidinen piidioksidi ja mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, natriumstearyylifumaraatti, kalsiumsulfaattidihydraatti, sukraloosi, mansikka–kerma-aromi, titaanidioksidi (E171), hypromelloosi ja makrogoli.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko

Tivicay 5 mg dispergoituvat tabletit ovat valkoisia, pyöreitä, kaksoiskuperia tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä 'SV H7S' ja toisella puolella '5'. Purkki sisältää kuivausainetta, joka vähentää kosteutta. Pidä kuivausaine purkissa purkin avaamisen jälkeen; älä poista sitä.

Dispergoituvat tabletit ovat purkeissa, joissa on 60 tablettia.

Pakkauksen mukana toimitetaan lääkemitta ja mittaruisku.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 1 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kk VVVV}

Muut tiedonlähteet

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

Käyttöohjeet vaihe vaiheelta

Lue nämä käyttöohjeet ennen kuin annat lääkeannoksen.

Seuraa eri vaiheita käyttäen valmisteluun puhdasta juomavettä, kun annat lääkeannoksen vauvalle tai lapselle, joka ei pysty nielemään tabletteja.

Tärkeää tietoa

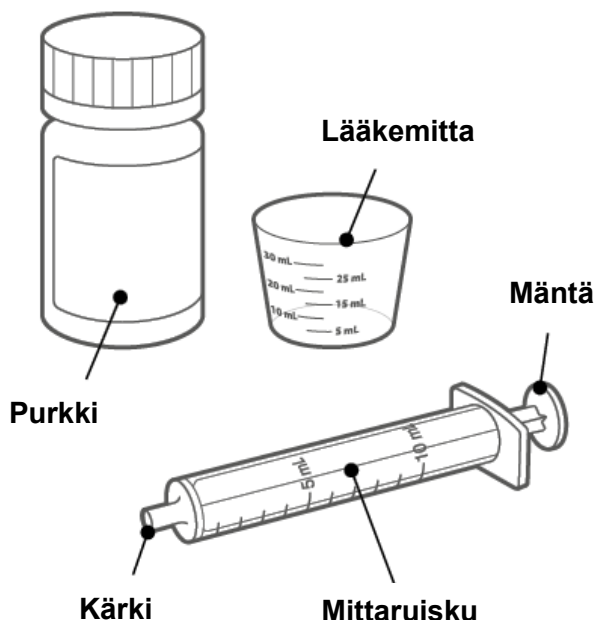
Anna tätä lääkettä juuri siten kuin terveydenhuollon ammattilainen on neuvonut. Keskustele terveydenhuollon ammattilaisen kanssa, jos olet epävarma.

Älä pureskele, pilko tai murskaa tabletteja.

Jos unohdat antaa lääkeannoksen, anna se heti kun muistat. Jos seuraavaan annokseen on kuitenkin alle 4 tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Jatka sitten hoitoa kuten aiemminkin. Älä anna kahta annosta yhtä aikaa äläkä ylitä terveydenhuollon ammattilaisen määräämää annosta.

Jos annat liikaa lääkettä, hanki välittömästi kiireellistä lääketieteellistä hoitoa.

Jos lapsesi pystyy ja haluaa niellä tabletit, voitte ohittaa seuraavat vaiheet.



Pakkauksessa on seuraavat tarvikkeet:

- Purkki, jossa on 60 tablettia.
- Antovälineet:
 - **Lääkemitta:** käytä lääkemittaa, kun valmistelet ja annat lääkkeen **lapselle**.
 - **Mittaruisku:** käytä mittaruiskua, kun annat lääkkeen **vauvalle**.

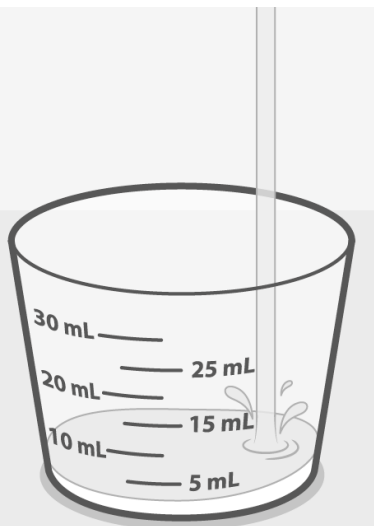
Tarvitset myös:

- Puhdasta juomavettä.

Valmistautuminen

1. Kaada vesi

Vesimääräohje						
Tablettien määrä	1	2	3	4	5	6
Veden tilavuus	5 ml			10 ml		

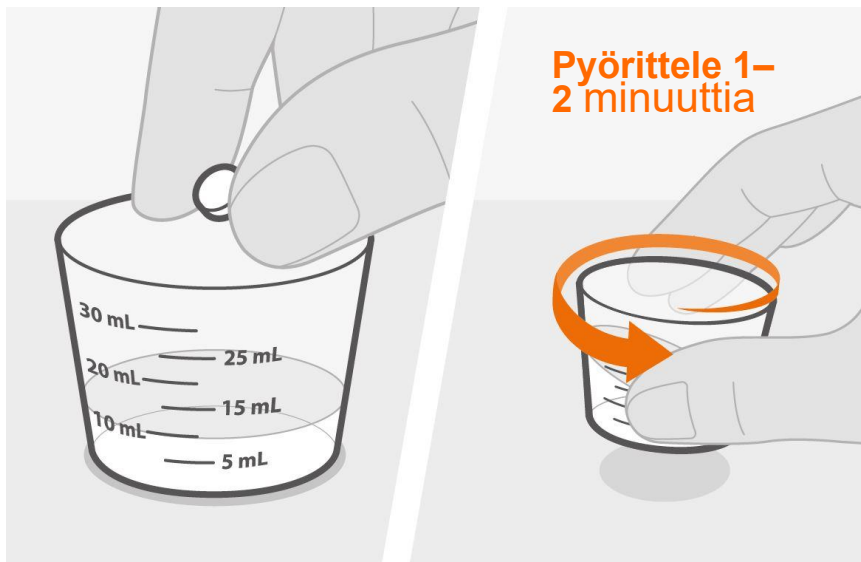


- Kaada lääkemittaan puhdasta juomavettä.
Edellä olevassa vesimääräohjeessa ilmoitetaan reseptin mukaiseen annokseen tarvittava vesimäärä.

Käytä vain juomavettä.

Älä käytä annoksen valmisteluun mitään muuta juomaa äläkä ruokaa.

2. Lääkkeen valmistelu



- Lisää veden sekaan reseptin mukainen määrä tabletteja.
- Pyörittele lääkemittaa varovasti 1–2 minuutin ajan tabletin/tablettien hajottamiseksi. Lääke muuttuu sameaksi. Varmista, että lääkettä ei roisku.
- Tarkista, että lääke on valmista. Jos siinä on tablettipaakkuja, pyörittele lääkemittaa, kunnes ne hajoavat.

Jos lääkettä roiskuu, siivoa roiskeet.

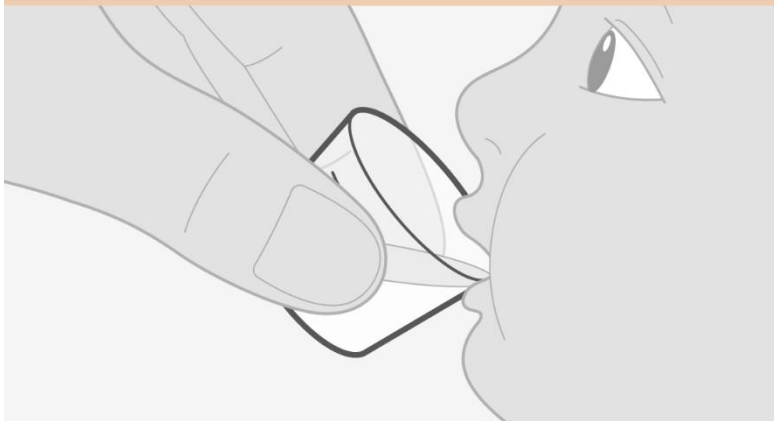
Hävitä loput valmistelemastasi lääkkeestä ja valmista uusi annos.

Lääkeannos on annettava 30 minuutin kuluessa sen valmistelusta. Jos valmistelusta on kulunut yli 30 minuuttia, huuhto annos pois ja valmistelee uusi lääkeannos.

Lääkkeen antaminen

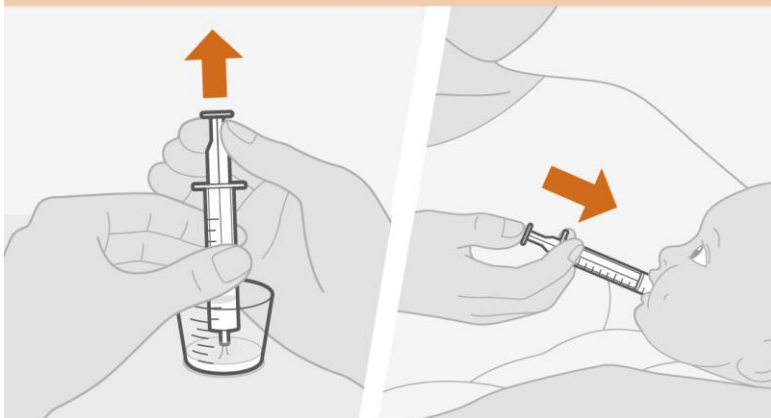
3. Lääkkeen anto

Lääkkeen anto lapselle



- Varmista, että lapsi on pystyasennossa. Anna lapselle koko valmistelemasi lääkemäärä.
- Lisää lääkemittaan vielä 5 ml juomavettä, pyörittele lääkemittaa ja anna kaikki neste lapselle.
- Toista tätä vaihetta, jos lääkemittaan jää lääkettä, jotta lapsi saa varmasti koko annoksen.

Lääkkeen anto vauvalle

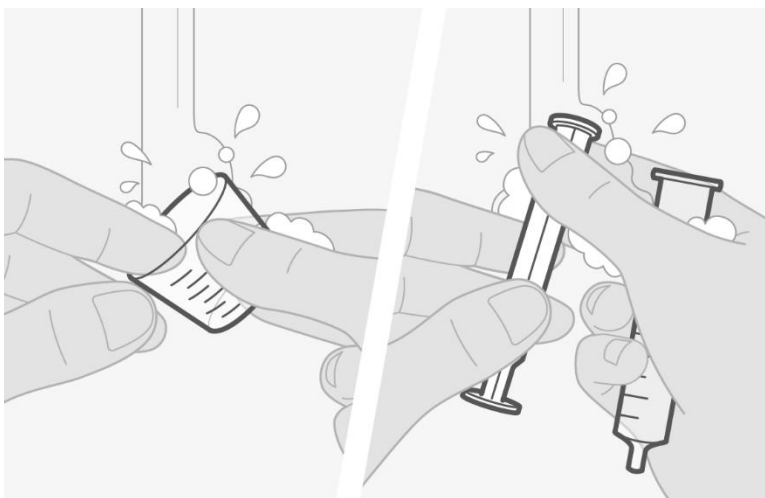


- Vie mittaruiskun kärki valmistelemaasi lääkkeeseen ja vedä kaikki lääke mittaruiskuun männästä vetämällä.
- Vie mittaruiskun kärki vauvan suuhun ja suuntaa se posken sisäpintaa kohti. Anna annos hitaasti painamalla mäntää varovasti.
- Lisää lääkemittaan vielä 5 ml juomavettä ja pyörittele lääkemittaa. Vedä loput lääkkeestä mittaruiskuun ja anna koko määrä vauvalle.
- Toista tätä vaihetta, jos tarvikkeisiin jää lääkettä, jotta vauva saa varmasti koko annoksen.

Anna lapsen niellä lääke kaikessa rauhassa.

Puhdistus

4. Antovälineiden puhdistus



- Pese lääkemitta vedellä.
- Vedä mäntä ulos mittaruiskusta ja pese mittaruiskun osat erikseen vedellä. Anna osien kuivua täysin ennen kuin kokoat mittaruiskun ja panet sen talteen.
- Kaikki käytetyt osat on puhdistettava ennen seuraavan annoksen valmistelua.

Säilytystiedot

Säilytä tabletit purkissa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

Purkissa oleva kuivausainekapseli auttaa pitämään tabletit kuivina. **Älä** niele kuivausainetta. **Älä** poista kuivausainetta.

Mitään lääkkeitä ei saa jättää lasten ulottuville.

Hävittämisohjeet

Kun purkin kaikki tabletit on otettu tai niitä ei enää tarvita, hävitä purkki, lääkemitta ja mittaruisku. Hävitä ne talousjätteen mukana paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Seuraavassa pakkauksessa on uusi lääkemitta ja mittaruisku.