

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur
Tivicay 25 mg filmuhúðaðar töflur
Tivicay 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravirnatriúm sem jafngildir 10 mg af dolutegraviri.

Tivicay 25 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravirnatriúm sem jafngildir 25 mg af dolutegraviri.

Tivicay 50 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravirnatriúm sem jafngildir 50 mg af dolutegraviri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur u.þ.b. 6 mm í þvermál, merktar með „SV 572“ á annarri hliðinni og „10“ á hinni.

Tivicay 25 mg filmuhúðaðar töflur

Fölgular, kringlóttar, tvíkúptar töflur u.þ.b. 7 mm í þvermál, merktar með „SV 572“ á annarri hliðinni og „25“ á hinni.

Tivicay 50 mg filmuhúðaðar töflur

Gular, kringlóttar, tvíkúptar töflur u.þ.b. 9 mm í þvermál, merktar með „SV 572“ á annarri hliðinni og „50“ á hinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tivicay er ætlað til samsettrar retróveirulyfjameðferðar við HIV-sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) hjá fullorðnum, unglingum og börnum a.m.k. 6 ára eða eldri og minnst 14 kg.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tivicay skal aðeins ávísað af læknum með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Fullorðnir

Sjúklingar með HIV-1-sýkingu án staðfests ónæmis eða gruns um ónæmi gegn integrasaflokknum
Ráðlagður skammtur er 50 mg af dolutegraviri til inntöku einu sinni á dag.

Dolutegravir skal gefa þessum hópi tvisvar á dag þegar það er gefið ásamt öðrum lyfjum (t.d. efavirenzi, nevirapini, tipranaviri/ritonaviri eða rifampicini). Sjá kafla 4.5.

Sjúklingar með HIV-1-sýkingu sem er ónæm fyrir integrasaflokknum (staðfest eða grunur)
Ráðlagður skammtur er 50 mg af dolutegraviri til inntöku tvisvar á dag.

Ef um er að ræða staðfest ónæmi sem felur í sér Q148 + ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar frá G140A/C/S, E138A/K/T, L74I benda líkön til að íhuga megi skammtaaukningu hjá sjúklingum með takmarkaða meðferðarmöguleika (innan við 2 virk lyf) vegna langt gengins fjölflokkaónæmis (sjá kafla 5.2).

Ákvörðun um að nota dolutegravir hjá slíkum sjúklingum skal byggð á upplýsingum um gerð integrasaónæmisins (sjá kafla 5.1).

Unglingar 12 ára og eldri til yngri en 18 ára og a.m.k. 20 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur handa sjúklingum með HIV-1-sýkingu án ónæmis gegn integrasaflokknum er 50 mg dolutegravir einu sinni á dag. Einnig má taka 25 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.2). Ekki eru til fullnægjandi gögn til að ráðleggja skammt af dolutegravir fyrir unglinga ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasahemlum.

Börn 6 ára og eldri til yngri en 12 ára og a.m.k. 14 kg að þyngd

Ráðlagður skammtur dolutegravirs handa sjúklingum með HIV-1-sýkingu án ónæmis gegn integrasaflokknum er ákveðinn út frá þyngd barnsins (sjá töflu 1 og kafla 5.2).

Tafla 1 Leiðbeiningar um skömmtnun filmuhúðaðra taflna handa börnum

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur
14 að 20	40 mg einu sinni á dag
20 eða meira	50 mg einu sinni á dag

Einnig má skipta skammtinum jafnt í 2 skammta, þá er annar skammturinn tekinn að morgni og hinn að kvöldi (sjá töflu 2 og kafla 5.2).

Tafla 2 Aðrar leiðbeiningar um skömmtnun filmuhúðaðra taflna handa börnum

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur
14 að 20	20 mg tvisvar á dag
20 eða meira	25 mg tvisvar á dag

Ekki eru til fullnægjandi gögn til að ráðleggja skammt af dolutegraviri fyrir börn ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasahemlum

Dreifitöflur

Tivicay er fáanlegt sem filmuhúðaðar töflur handa sjúklingum 6 ára og eldri og a.m.k. 14 kg að þyngd. Tivicay er einnig fáanlegt sem dreifitöflur handa sjúklingum 4 vikna og eldri og a.m.k. 3 kg að þyngd eða handa sjúklingum þar sem filmuhúðaðar töflur eiga ekki við. Sjúklingar geta skipt á milli filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna. Aðgengi filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna er þó ekki sambærilegt og því eru þær ekki víxlanlegar á grundvelli milligramma (sjá kafla 5.2). Til dæmis er ráðlagður skammtur fyrir fullorðna af filmuhúðuðum töflum 50 mg samanboreð við 30 mg fyrir

dreifitöflur. Sjúklingar sem skipta á milli filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna skulu fylgja skammtaráðleggingum sem eru sértækar fyrir lyfjaformið.

Skammtar sem gleymast

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt af Tivicay, skal hann taka Tivicay eins fljótt og hægt er, að því tilskildu að meira en 4 klst. séu fram að næsta skammti. Ef taka á næsta skammt innan 4 klst. skal sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur einfaldlega halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dolutegravirs hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Engar vísbendingar eru um að nota þurfi annan skammt hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/mín}$, ekki í skilun). Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga í skilun, þó er ekki búist við breytingum á lyfjahvörfum hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh stig A eða B). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh stig C); því skal gæta varúðar við notkun dolutegravirs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Dolutegravir er einnig fánlegt í dreifitöflum handa börnum 4 vikna og eldri og a.m.k. 3 kg að þyngd. Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun dolutegravirs hjá börnum yngri en 4 vikna eða innan við 3 kg að þyngd. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skömmtun dolutegravirs hjá börnum og unglingum ef um er að ræða ónæmi gegn integrasahemlum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Tivicay má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2). Ef um er að ræða ónæmi gegn integrasaflokknum skal helst taka Tivicay með mat til að auka útsetningu (einkum hjá sjúklingum með Q148 stökkbreytingar) (sjá kafla 5.2).

Til að draga úr hættu á köfnun skulu sjúklingar ekki gleypa meira en eina töflu í einu og börn sem eru 14 til 20 kg ættu að taka dreifitöflur ef mögulegt er.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun samhliða lyfjum með þröngt meðferðarbil og eru hvarfefni flutningspróteina lífrænna katjóna-2 (OCT2), þ.m.t. en ekki einskorðað við fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin, sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónæmi gegn integrasaflokknum sem sérstaklega þarf að huga að

Við ákvörðun um að nota dolutegravir þegar fyrir liggur ónæmi gegn integrasaflokknum, skal taka tillit til þess að virkni dolutegravirs er verulega skert gagnvart veirustofnum sem eru með $\text{Q148} \geq 2$ afleiddar stökkbreytingar úr G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (sjá kafla 5.1). Óvíst er að hve

miklu leyti verkun dolutegravirs er aukin þegar slíkt ónæmi gegn integrasaflokkunum er til staðar (sjá kafla 5.2).

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum við notkun dolutegravirs sem einkenndust af útbrotum, almennum einkennum og stundum líffærastrafstruflun, þ.m.t. alvarlegum lifrarviðbrögðum. Ef einkenni ofnæmisviðbragða koma fram, skal strax hætta notkun dolutegravirs og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi einkennunum (þ.m.t., en takmarkast ekki við, alvarleg útbrot eða útbrot ásamt hækkuðum lifrarensíma, hiti, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkur, blöðrur, sár í munni, tárubólga, andlitsbjúgur, eosíníklafjöld, ofnæmisjúgur). Hafa skal eftirlit með klínísku ástandi þ.m.t. lifraramínótransferösum og bilírúbíni. Ef meðferð með dolutegraviri eða öðrum virkum efnum, sem grunur er um að tengist ofnæmisviðbrögðunum, er ekki hætt strax geta ofnæmisviðbrögðin orðið lífshættuleg.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfja-meðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna *cýtómegalóveiru*, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmislifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er tilgreindur tími þar til þeir koma fram breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því meðferð er hafin.

Hækkar á lifrarprófum, sem benda til ónæmisendurvirkjunarheilkennis, komu fram hjá sumum sjúklingum sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B og/eða C í upphafi meðferðar með dolutegraviri. Mælt er með eftirliti lifrarprófa hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða C. Sérstakur nákvæmni skal gæta við upphaf eða viðhald virkrar meðferðar við lifrabólgu B (með hliðsjón af leiðbeiningum um meðferð) þegar meðferð sem dolutegravir er hluti af, er hafin hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B (sjá kafla 4.8).

Tækifærissýkingar

Sjúklingum skal bent á að meðferð með dolutegraviri eða öðrum retróveirulyfjum lækni ekki HIV-sýkingu og að þeir geti áfram fengið tækifærissýkingar eða aðra fylgikvilla HIV-sýkingar. Sjúklingar skulu því vera áfram undir nákvæmu klínísku eftirliti sérfræðinga með reynslu af meðferð þessara HIV-tengdu sjúkdóma.

Milliverkanir lyfja

Ef ónæmi fyrir integrasaflokki er fyrirbyggjandi skal forðast þætti sem minnka útsetningu fyrir dolutegraviri. Þetta á m.a. við um notkun með lyfjum sem minnka útsetningu fyrir dolutegraviri (t.d. sýrubindandi lyfjum sem innihalda magnesíum/ál, bætiefnum sem innihalda járn og kalsíum, fjölvítamínnum og ensímörvandi lyfjum, etravirini (án örvaðra próteasahemla), tipranaviri/ritónaviri, rifampicini, jóhannesarjurt og sumum flogaveikilyfjum) (sjá kafla 4.5).

Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Tivicay þegar það er tekið með mat. Ef Tivicay er tekið á fastandi maga er ráðlagt að taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir Tivicay (sjá kafla 4.5).

Dolutegravir eykur þéttni metformíns. Íhuga skal aðlögun metformínskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravir samhliða metformíni, til að viðhalda blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.5). Brotthvarf metformíns er um nýru og því er mikilvægt að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi þegar dolutegravir er notað samhliða. Þessi samsetning getur aukið hættu á mjólkusýrublóðsýringu hjá

sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (stig 3a kreatínínúthreinsun [CrCl] 45– 59 ml/mín.) og því ráðlagt að gæta varúðar. Íhuga skal vandlega að minnka metformínskammtinn.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þ.m.t. notkun barkstera, bisfosfonata, áfengisneysla, alvarleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur verið greint frá tilfellum beindreps, einkum hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða langtíma útsetningu fyrir samsettri retróveirulyfjameðferð. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaðstoðar ef þeir finna fyrir liðverkjum og sársauka, stirðleika í liðum eða erfiðleikum með hreyfingar.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Þyngdaraukning og aukin gildi blóðfitu og glúkósa getur komið fyrir við retróveirulyfjameðferð. Þessar breytingar geta að hluta tengst stjórn á sjúkdómnum og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu og líkamsþyngd eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og við á klínískt.

Lamivudín og dolutegravír

Tveggja lyfja meðferðaráætlun með dolutegravíri 50 mg einu sinni á dag og lamivudíni 300 mg einu sinni á dag var könnuð í tveimur stórum slembuðum og blindum rannsóknum, GEMINI 1 og GEMINI 2 (sjá kafla 5.1). Meðferðaráætlunin hentar aðeins við HIV-1 sýkingu þar sem hvorki er vitað um né grunur er um integrasaónæmi eða ónæmi fyrir lamivudíni.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf dolutegravírs

Forðast skal alla þætti sem minnka útsetningu fyrir dolutegravíri þegar ónæmi fyrir integrasaflokknum er til staðar.

Dolutegravír hverfur brott aðallega með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1. Dolutegravír er einnig hvarfefni UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, og BCRP; því geta lyf sem virkja þessi ensím lækkað þéttni dolutegravírs í plasma og minnkað læknaði áhrif dolutegravírs (sjá töflu 3). Samtímisgjöf dolutegravírs og annarra lyfja sem hindra þessi ensím getur aukið plasmabéttni dolutegravírs (sjá töflu 3).

Sum sýrubindandi lyf skerða frásog dolutegravírs (sjá töflu 3).

Áhrif dolutegravírs á lyfjahvörf annarra lyfja

In vivo hafði dolutegravír ekki áhrif á mídazólám, CYP3A4 könnunarefni. Samkvæmt *in vivo* og/eða *in vitro* upplýsingum er ekki búist við að dolutegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða flutningspróteina svo sem CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.2).

In vitro hindraði dolutegravír flutningsprótein lífrænna katjóna-2 (OCT2) í nýrum og fjöllyfja- og eiturútpressunar flutningsprótein (multidrug and toxin extrusion transporter, MATE-1). *In vivo* minnkaði kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum um 10-14% (seytti hlutinn er háður flutningi með OCT2 og MATE-1). *In vivo* getur dolutegravír aukið plasmabéttni lyfja sem eru háð OCT2 eða MATE-1 (t.d. fampridín [einnig þekkt sem dalfampridín], metformíns) (sjá töflu 3).

In vitro hindraði dolutegravir upptökuflutningspróteinin, flutningsprótein lífrænna anjóna (OAT1) og OAT3, í nýrum. Miðað við skort á áhrifum *in vivo*, á lyfjahvörf OAT hvarfefnisins tenofovirs er hindrun OAT1 *in vivo* ólíkleg. Hindrun á OAT3 hefur ekki verið rannsökuð *in vivo*. Dolutegravir getur aukið plasmabéttni lyfja með útskilnað sem er háður OAT3.

Staðfestar og fræðilega mögulegar milliverkanir valinna retróveirulyfja og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 3.

Milliverkanatafla

Milliverkanir á milli dolutegravirs og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 3 (aukning er sýnd sem „↑“, skerðing sem „↓“, engin breyting sem „↔“, flatarmál undir þéttitímaferli sem „AUC“ og hámarksþéttni sem „C_{max}“, þéttni í lok skammtatímabíla sem „C_τ“).

Tafla 3: Milliverkanir lyfja

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
HIV-1-veirulyf		
<i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð</i>		
Etravirin án örvaðra próteasahemla	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Etravirin án örvaðra próteasahemla lækkar þéttni dolutegravirs í plasma. Ráðlagður skammtur af dolutegraviri handa fullorðnum er 50 mg tvisvar á dag við gjöf samtímis etravirini án örvaðra próteasahemla. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Dolutegravir skal ekki nota með etravirini nema samtímis atazanaviri/ritonaviri, darunaviri/ritonaviri eða lopinaviri/ritonaviri hjá INI-ónæmum sjúklingum (sjá nánar aftar í töflunni).
Lópínavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (eldri samanburður) (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagður skammtur af dolutegraviri handa fullorðnum er 50 mg tvisvar á dag við gjöf samhliða efavirensi. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasaflokknum skal íhuga aðrar samsetningar án efavirens (sjá kafla 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Ekki verið rannsakað, gert ráð fyrir svipaðri minnkun í útsetningu og	Ráðlagður skammtur af dolutegraviri handa fullorðnum er 50 mg tvisvar á dag við gjöf samhliða nevirapini. Gefa skal börnum skammt

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
	kemur fram með efavirenzi vegna örvunar)	ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasaflokknum skal íhuga aðrar samsetningar án nevirapins (sjá kafla 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Núkleósíðbakritahemlar</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Próteasahemlar</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (eldri samanburður) (hindrun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun. Ekki skal gefa stærri skammta af Tivicay en 50 mg tvisvar á dag ásamt atazanaviri (sjá kafla 5.2), vegna skorts á upplýsingum.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hindrun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun. Ekki skal gefa stærri skammta af Tivicay en 50 mg tvisvar á dag ásamt atazanaviri (sjá kafla 5.2), vegna skorts á upplýsingum.
Tipranavir/ritónavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagður skammtur af dolutegraviri handa fullorðnum er 50 mg tvisvar á dag við gjöf samhliða típranaviri/ritonaviri. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Ef um ónæmi fyrir integrasaflokknum er að ræða skal forðast þessa samsetningu (sjá kafla 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun ef ónæmi fyrir integrasaflokknum er ekki til staðar. Ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasaflokknum skal íhuga aðrar samsetningar án fosamprenavirs/ritonavirs.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
	C_{max} ↓ 11% C_{24} ↓ 38% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Önnur veirulyf		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_t ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir breytti ekki þéttni dolutegravirs í plasma að því marki að það hefði klínísku þýðingu. Dolutegravir breytti ekki plasmabéttni daclatasvirs. Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Önnur lyf		
<i>Kalíumgangalokar</i>		
Fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin)	Fampridin ↑	Samhliða notkun með dolutegraviri getur hugsanlega valdið krömpum vegna aukinnar plasmabéttni fampridins vegna hömlunar OCT2 flutningspróteins; samhliða notkun hefur ekki verið rannsökuð. Frábending er fyrir samhliða notkun fampridins og dolutegravirs.
<i>Krampaleysandi lyf</i>		
Karbamazepín	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_t ↓ 73%	Ráðlagður skammtur af dolutegraviri handa fullorðnum er 50 mg tvisvar á dag við gjöf samhliða karbamazepíni. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Nota skal önnur lyf en karbamazepín þegar hægt er hjá INI-ónæmum sjúklingum.
Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbítal	Dolutegravir ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna örvunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, búist við svipaðri skerðingu í útsetningu og kom fram með karbamazepíni)	Ráðlagður skammtur af dolutegraviri handa fullorðnum er 50 mg tvisvar á dag við gjöf samhliða þessum ensímörvum. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Nota skal aðrar samsetningar, sem ekki innihalda þessa ensímörva, þegar hægt er hjá INI-ónæmum sjúklingum.
<i>Azól sveppalyf</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (Ekki rannsakað)	Ekki þörf á skammtaaðlögun. Samkvæmt upplýsingum um aðra CYP3A4 hemla er ekki búist við verulegri hækkun.
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt	Dolutegravir ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna örvunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, búist er við svipaðri skerðingu á útsetningu og kom fram með karbamazepíni)	Ráðlagður skammtur af dolutegraviri handa fullorðnum er 50 mg tvisvar á dag við gjöf samhliða jóhannesarjurt. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Nota skal aðrar samsetningar, sem ekki innihalda jóhannesarjurt, ef unnt er hjá INI-ónæmum sjúklingum.

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Sýrubindandi lyf og bætiefni		
Sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum/ál	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	Sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum/ál skal taka vel aðgreind í tíma frá gjöf dolutegravirs (lágmark 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir).
Bætiefni sem innihalda kalsíum (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	- Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Tivicay þegar það er tekið með mat. - Ef Tivicay er tekið á fastandi maga er ráðlagt að taka slík bætiefni a.m.k. 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir Tivicay.
Bætiefni sem innihalda járn (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	Tilgreind lækkun í útsetningu fyrir dolutegraviri kom fram þegar inntaka á dolutegraviri og þessum bætiefnum var á fastandi maga. Með mat voru breytingar í útsetningu eftir inntöku ásamt kalsíum- eða járnuppbót aðlagðar samkvæmt áhrifum matar sem leiddi til útsetningar dolutegravirs sem var svipuð þeirri sem kom fram í fastandi ástandi.
Fjölvítamín (sem innihalda kalsíum, járn og magnesíum) (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	
Barksterar		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Sykursýkilyf		
Metformin	Metformin ↑ Við gjöf samtímis dolutegraviri 50 mg einu sinni á dag: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Við gjöf samtímis dolutegraviri 50 mg tvisvar á dag: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Íhuga skal aðlögun metforminskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravir samhliða metformini, til að viðhalda blóðsykursstjórnun. Hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi skal íhuga aðlögun metforminskammta við gjöf samtímis dolutegraviri, þar sem aukin hætta er á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi, vegna aukinnar þéttni metformins (sjá kafla 4.4).
Lyf við mýkóbakteríum		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagður skammtur af dolutegraviri handa fullorðnum er 50 mg tvisvar á dag við gjöf samhliða rifampicini ef ónæmi fyrir integrasaflokknum er ekki til staðar. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Ef um ónæmi fyrir integrasaflokknum er að ræða skal forðast þessa samsetningu (sjá

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
		kafla 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etinýlestradiol (EE) og Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir hafði engin áhrif á lyfhrif gulbúsörvandi hormóns (LH), eggbúsörvandi hormóns (FSH) eða prógesteróns. Ekki er þörf á aðlögun skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku við notkun samhliða dolutegraviri.
<i>Verkjastillandi lyf</i>		
Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Ekki er þörf á aðlögun skammta lyfjanna.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Nota má Tivicay á meðgöngu ef þörf krefur.

Upplýsingar um notkun lyfsins hjá umtalsverðum fjölda þungaðra kvenna (yfir 1.000 birtar niðurstöður) benda til þess að dolutegravir valdi hvorki vansköpun né eiturvefnum á fóstur/nýbura.

Samkvæmt tveimur umfangsmiklum rannsóknum á eftirliti með fæðingum (yfir 14.000 þunganir) í Botswana (Tsepamo) og Eswatini, og öðrum gögnum, bendir ekki til aukinnar hættu á göllum í taugapípu eftir útsetningu fyrir dolutegraviri.

Tíðni galla í taugapípu er almennt 0,5-1 tilvik fyrir hver 1.000 lifandi fædd börn (0,05-0,1%).

Samkvæmt upplýsingum úr Tsepamo rannsókn er ekki marktækur munur á algengi galla í taugapípu (0,11%) hjá ungbörnum mæðra sem notuðu dolutegravir við getnað (yfir 9.400 útsetningar) samanborið við þær sem fengu retróveirumeðferð sem ekki innihélt dolutegravir (0,11%), eða samanborið við konur sem ekki eru með HIV (0,07%).

Samkvæmt upplýsingum úr Eswatini rannsókn er algengi galla í taugapípu (0,08%) það sama hjá ungbörnum mæðra sem notuðu dolutegravir við getnað (yfir 4.800 útsetningar) og hjá ungbörnum mæðra sem ekki eru með HIV (0,08%).

Greining upplýsinga úr gagnagrunni fyrir skráningu á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) fyrir fleiri en 1000 meðgöngur þar sem dolutegravir var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu bendir ekki til aukinnar hættu á alvarlegum fæðingargöllum samanborið við bakgrunns tíðni eða konur með HIV.

Engin skaðleg áhrif á þroska, þ.m.t. gallar í taugapípu, komu fram í dýrarannsóknunum á eiturveikun á æxlun (sjá kafla 5.3).

Dolutegravir fer yfir fylgju hjá mönnum. Hjá barnshafandi konum með HIV var miðgildi þéttni dolutegravirs í naflastreng u.þ.b. 1,3 falt meiri samanborið við útlæga plasmabéttni hjá móður.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun dolutegravirs hjá nýburum.

Brjóstagjöf

Dolutegravir skilst út í brjóstamjólk í litlu magni (sýnt hefur verið fram á hlutfall dolutegravirs í brjóstamjólki og plasma móður að miðgildi 0,033). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um áhrif dolutegravirs á nýbura/ungbörn.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif dolutegravirs á frjósemi hjá körlum og konum. Dýrarannsóknir benda ekki til áhrifa dolutegravirs á frjósemi hjá karl- og kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklinga á að upplýsa um að greint hafi verið frá sundli meðan á meðferð með dolutegraviri stendur. Við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla skal hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur dolutegravirs.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá einstökum sjúklingi voru ofnæmisviðbrögð sem fólu í sér m.a. útbrot og alvarleg áhrif á lifur (sjá kafla 4.4). Algengustu aukaverkanir sem komu fram við meðferð voru ógleði (13%), niðurgangur (18%) og höfuðverkur (13%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem talið er a.m.k. hugsanlega tengist dolutegraviri eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkum og heildartíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4 Aukaverkanir

Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Járnkímfrumublóðleysi ¹
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi (sjá kafla 4.4)
	Sjaldgæfar	Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (sjá kafla 4.4) ²
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi
	Algengar	Óeðlilegir draumar
	Algengar	Þunglyndi
	Algengar	Kvíði
	Sjaldgæfar	Felmturskast
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir*, sjálfsvígstilraunir* *einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.

	Mjög sjaldgæfar	Sjálfsvíg* *einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði
	Mjög algengar	Niðurgangur
	Algengar	Uppköst
	Algengar	Vindgangur
	Algengar	Verkir ofarlega í kvið
	Algengar	Kviðverkir
	Algengar	Óþægindi í kvið
	Algengar	Hækkun alanínámínótransferasa (ALAT) og/eða aspartatamínótransferasa (ASAT)
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Lifrabólga
	Mjög sjaldgæfar:	Bráð lifrabíln, hækkun bílirúbíns ³
	Algengar	Útbrot
Húð og undirhúð	Algengar	Kláði
	Algengar	Liðverkir
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun kreatínínasa (CPK), þyngdaraukning

¹tilkynnt hefur verið um afturkræft járnkímfrumublóðleysi við notkun lyfja sem innihalda dolutegravir. Þáttur dolutegravirs í þessum tilvikum er óljós.

²sjá hér á eftir undir Lýsing á völdum aukaverkunum.

³ásamt hækkun transamínasa.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Breytingar á lífefnafræðilegum mælingum

Hækkunir á kreatíníni í sermi komu fram í fyrstu viku meðferðar með dolutegraviri og héldust stöðugar í 48 vikur. Meðalbreyting frá upphaflegu gildi; 9,96 $\mu\text{mol/l}$ kom fram eftir meðferð í 48 vikur. Hækkun kreatíníns var sambærileg við mismunandi bakgrunnsmeðferð. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíniska þýðingu því þær endurspeгла ekki breytingu á gaukslíunarhraða.

Samhliða sýking af völdum lifrabólgu B eða C veiru

Sjúklingum með lifrabólgu B og/eða C var heimiluð þátttaka í III. stigs rannsóknum að því tilskildu að grunngildi lifrarprófa væru ekki yfir 5 földum eðlilegum efri mörkum (ULN).

Í heildina var aukaverkanamynstur hjá sjúklingum með samhliða sýkingu lifrabólgu B og/eða C svipað og sást hjá sjúklingum sem ekki voru einnig sýktir af lifrabólgu B og/eða C, þó svo í öllum meðferðarhópum væri tíðni frábrigða á ASAT og ALAT gildum hærri hjá undirhópi sjúklinga sem voru samhliða sýktir af lifrabólgu B og/eða C. Hækkunir á lifrarefnaprófum sem samræmdust ónæmisendurvirkjunarheilkenni komu fram hjá sumum einstaklingum sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B og/eða C í upphafi meðferðar með dolutegraviri, einkum hjá þeim sem hættu meðferðinni við lifrabólgu B (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar

retróveirulyfjameðferðar (CART) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærisýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (svo sem Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmislifrarbólgu); tíminn þar til þeir koma fram er hins vegar breytilegri og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Samkvæmt fyrirbyggjandi upplýsingum úr yfirstandandi rannsóknunum P1093 (ING112578) og ODYSSEY (201296) hjá 172 ungbörnum, börnum og unglingum (4 vikna og eldri til yngri en 18 ára og a.m.k. 3 kg að þyngd) sem fengu ráðlagða skammta af filmuhúðaðum töflum eða dreifitöflum einu sinni á dag, var ekki um neinar tegundir aukaverkana að ræða, aðrar en þær sem komu fram hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun dolutegravirs er takmörkuð.

Takmörkuð reynsla af stökum stórum skömmtnum (allt að 250 mg hjá heilbrigðum einstaklingum) bendir ekki til neinna sértækra einkenna eða teikna annarra en þeirra sem talin eru upp sem aukaverkanir.

Frekari meðferð skal vera samkvæmt klínískum ábendingum eða samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð, þar sem þær eru aðgengilegar. Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun dolutegravirs. Ef ofskömmtnun verður skal sjúklingurinn fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Þar sem dolutegravir er að verulegu leyti próteinbundið í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það að verulegu marki með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar, önnur veirulyf, ATC-flokkur: J05AJ03

Verkunarháttur

Dolutegravir hindrar HIV-inteFgrasa með því að bindast virku seti integrasans og blokka flutningsþrep retróveiru-DNA-sambættingar, sem er HIV-afritunarlotunni nauðsynlegt.

Lyfhrif

Veiruhamlandi virkni í frumurækt

IC₅₀ fyrir dolutegravir í ýmsum rannsóknastofustofnum, með notkun einkirnunga í blóði (PBMC), var 0,5 nM og á bilinu 0,7-2 nM með notkun MT-4-frumna. Svipuð IC₅₀-gildi komu fram í einangruðum veirustofnum frá sjúklingum, án verulegs munar á milli undirtegunda; í safni 24 einangraðra HIV-1-stofna úr klösum (clades) A, B, C, D, E, F og G og hópi O var IC₅₀ að

meðaltali 0,2 nM (á bilinu 0,02-2,14). IC₅₀ fyrir 3 HIV-2-stofna var 0,18 mM (á bilinu 0,09-0,61).

Veiruhamlandi virkni við notkun ásamt öðrum veirulyfjum

Engin mótverkandi áhrif komu fram *in vitro* við notkun dolutegravirs samhliða öðrum retróveirulyfjum sem prófuð voru: stavudini, abacaviri, efavirenzi, nevirapini, lopinaviri, amprenaviri, enfuvirtiði, maraviroci og raltegraviri. Auk þess komu engin mótverkandi áhrif fram fyrir dolutegravir og adefovir, og ribavirin hafði engin greinileg áhrif á virkni dolutegravirs.

Áhrif mannasermis

Í 100% mannasermi var meðalhliðrun próteinsvipmótunar 75 föld, sem leiddi til próteinaðlagaðs IC₉₀ sem var 0,064 µg/ml.

Ónæmi

Ónæmi in vitro

Raðræktanir eru notaðar til að rannsaka þróun ónæmis *in vitro*. Þegar rannsóknarstofustofninn HIV-1 IIIB er notaður við ræktun í 112 daga, birtast valdar stökkbreytingar hægt, með útskiptingum í stöðum S153Y og F, sem leiða til að hámarki 4 földunar á næmi (á bilinu 2-4). Þessar stökkbreytingar komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegraviri í klínísku rannsóknunum. Með notkun NL432-stofns, komu fram stökkbreytingarnar E92Q (FC 3) og G193E (einnig FC 3). E92Q-stökkbreytingin kom fram hjá sjúklingum með raltegravirónæmi fyrir, sem voru síðan meðhöndlaðir með dolutegraviri (skráð sem afleidd stökkbreyting fyrir dolutegraviri).

Í frekari valtilraunum með notkun klínískra stofna af undirtegund B, sást stökkbreytingin R263K í öllum fimm stofnum (eftir 20 vikur og áfram). Í undirtegund C (n=2) og A/G (n=2) var integrasaútskiptingin R263K valin í einum stofni og G118R í tveimur stofnum. Greint var frá R263K hjá tveimur sjúklingum, sem fengið höfðu meðferð með retróveirulyfjum en ekki integrasahemlum, með undirtegundir B og C í klínísku áætluninni, en án áhrifa á næmi fyrir dolutegraviri *in vitro*. G118R minnkar næmi fyrir dolutegraviri í sætismiðuðum stökkbrigðum (FC 10) en greindist ekki hjá sjúklingum sem fengu dolutegravir í III. stigs þróunarferlinu.

Frumkomnar stökkbreytingar fyrir raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) höfðu ekki áhrif á næmi fyrir dolutegraviri *in vitro* sem stakar stökkbreytingar. Þegar stökkbreytingum, sem skráðar eru sem afleiddar stökkbreytingar tengdar integrasahemli (fyrir raltegravir/elvitegravir), er bætt við þessar frumstökkbreytingar, í tilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum, er næmi fyrir dolutegraviri enn óbreytt (FC <2 samanborið við villigerð veirunnar), nema þegar um er að ræða Q148-stökkbreytingar, þar sem FC á milli 5-10 eða herra kemur fram við ákvæðnar samsetningar afleiddra stökkbreytinga. Áhrif 148-Q stökkbreytinganna (H/R/K) voru einnig staðfest í ræktunartilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum. Í raðræktun með stofni NL432 þar sem byrjað var með stofna með sætismiðuðum stökkbrigðum, sem voru með N155H eða E92Q, kom ekki fram frekara ónæmisval (FC óbreytt í kringum 1). Hins vegar ef byrjað var með stökkbrigði með stökkbreytinguna Q148H (FC 1), komu ýmsar tegundir afleiddra stökkbreytinga fram sem hækkuðu FC upp í gildi >10.

Viðmiðunargildi af klínískri þýðingu fyrir svipgerðina (FC samanborið við villigerð veirunnar) hefur ekki verið ákvarðað; arfgerðarónæmi hafði meira forspárgildi varðandi niðurstöður.

Sjöhundruð og fimm ónæmir stofnar fyrir raltegraviri, úr sjúklingum sem notað höfðu raltegravir, voru rannsakaðir með tilliti til næmis fyrir dolutegraviri. Dolutegravir reyndist með minna en eða jafnt og 10 FC gegn 94% klínísku stofnanna 705.

Ónæmi in vivo

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu dolutegravir + 2 nukleósíða-bakritahemla, í rannsóknum á stigi IIb og III, myndaðist ekki ónæmi gegn integrasaflokki eða flokki bakritahemla (n=1.118, eftirfylgni í 48-96 vikur). Í GEMINI rannsóknunum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður myndaðist ekki ónæmi gegn integrasaflokki eða flokki bakritahemla hjá

sjúklingum sem fengu dolutegravir + lamivudin á 144 vikum (n=716).

Hjá sjúklingum sem fengið höfðu árangurslausa meðferð en höfðu ekki fengið lyf úr integrasaflokknum áður (SAILING-rannsóknin) komu integrasahemilsútskiptingar fram hjá 4/354 sjúklingum (eftirfylgni í 48 vikur) sem fengu meðferð með dolutegraviri, sem var gefið ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Af þessum fjórum höfðu tveir einstaka R263K integrasútskiptingu, með FC að hámarki 1,93, einn var með margbreytilega V151V/I integrasútskiptingu, með FC að hámarki 0,92 og einn var með integrasastökkbreytingar fyrir og er talinn hafa fengið integrasa áður eða smitaður af integrasónæmri veiru. R263K-stökkbreytingin var einnig valin *in vitro* (sjá hér að framan).

Ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasaflokknum (VIKING-3-rannsóknin) voru eftirtaldir stökkbreytingar til staðar hjá 32 sjúklingum með meðferðarþrest skilgreindan samkvæmt rannsóknaráætlun út viku 24 og með arfgerðarsamstæður (allir meðhöndlaðir með dolutegraviri 50 mg tvisvar á dag + kjörbakgrunnslyf): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) og N155H (n=1) og E157E/Q (n=1). Integrasonæmi af völdum meðferðarinnar kom yfirleitt fram hjá sjúklingum með sögu um Q148-stökkbreytingu (í upphafi eða eldri). Fimm aðrir einstaklingar urðu fyrir meðferðarþresti sem skilgreindur var samkvæmt rannsóknaráætlun á milli viku 24 og 48 og 2 af þessum 5 voru með meðferðartengdar stökkbreytingar. Meðferðartengdar stökkbreytingar eða blandaðar stökkbreytingar voru L74I (n=1), N155H (n=2).

Í VIKING-4-rannsókninni var dolutegravir (ásamt kjörbakgrunnsmeðferð) rannsakað hjá einstaklingum með frumkomið arfgerðarónæmi fyrir integrasahemlum, við skimun hjá 30 einstaklingum. Meðferðartengdar stökkbreytingar sem komu fram voru sambærilegar og í VIKING-3-rannsókninni.

Hjá börnum, sem fengið höfðu árangurslausa meðferð en höfðu ekki fengið lyf úr integrasaflokknum áður, kom integrasahemilsútskiptingin G118R fram hjá 5/159 sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegraviri, sem var gefið ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Af þessum fimm höfðu fjórir þátttakendur viðbótarútskiptingar tengdar integrasa sem hér segir: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. Hjá fjórum af 5 þátttakendum sem voru með G118R lágu upplýsingar um svipgerð fyrir. Margfeldi breytinga (FC) fyrir dolutegravir (margfeldi breytinga samanboreð við veiru af villigerð) hjá þessum fjórum þátttakendum var á bilinu 6 til 25 falt.

Áhrif á hjartalínurit

Engin marktæk áhrif á QTc-bil komu fram við skammta sem voru um 3 faldir klínískir skammtar.

Verkun og öryggi

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Verkun dolutegravirs hjá HIV-sýktum einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, er byggð á greiningu á upplýsingum eftir 96 vikur úr tveimur slembuðum, alþjóðlegum, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði, SPRING-2 (ING113086) og SINGLE (ING114467). Þetta er stutt af upplýsingum eftir 96 vikur úr opinni slembaðri rannsókn með virkum samanburði, FLAMINGO (ING114915) og viðbótarupplýsingum úr opna 144 vikna fasanum í SINGLE. Verkun dolutegravirs í samsetningu með lamivudini hjá fullorðnum er studd af upplýsingum eftir 144 vikur í tveimur nákvæmlega eins 148 vikna, slembuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum um jafngildi (non-inferiority studies), GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543).

Í SPRING-2 var 822 fullorðnum slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af annaðhvort dolutegraviri 50 mg einu sinni á dag eða raltegravir (RAL) 400 mg tvisvar á dag, hvort tveggja gefið með annaðhvort ABC/3TC eða TDF/FTC. Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 36 ár, 14% voru konur, 15% voru ekki hvítir, 11% voru einnig með lifrabólgu B og/eða C og 2% voru í CDC-flokki C, þessi sérkenni voru svipuð hjá báðum meðferðarhópum.

Í SINGLE, var 833 einstaklingum slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af annaðhvort dolutegraviri 50 mg einu sinni á dag ásamt ákveðnum skammti af abacaviri-lamivudini (dolutegravir + ABC/3TC) eða ákveðinn skammt af efavirenzi-tenofovir-emtricitabini (EFV/TDF/FTC). Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 35 ár, 16% voru konur, 32% voru ekki hvítir, 7% voru einnig með lifrabólgu C og 4% voru í CDC-flokki C, þessi sérkenni voru svipuð hjá báðum meðferðarhópum.

Aðalendapunktur og aðrar niðurstöður í viku 48 (þ.m.t. niðurstöður samkvæmt lykilstýribreytum í upphafi) fyrir SPRING-2 og SINGLE eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5 Svörun í SPRING-2 og SINGLE eftir 48 vikur (yfirlitsreiknirit (snapshot), <50 eintök/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg einu sinni á dag + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg tvisvar á dag + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC einu sinni á dag N=414	EFV/TDF/F TC einu sinni á dag N=419
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	88%	85%	88%	81%
Meðferðarmunur*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Engin veirusvörun†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA <50 eintök/ml samkvæmt stýribreytum (covariates) í upphafi				
Veirufjöldi í upphafi (eintök/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+ í upphafi (frumur/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 til <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI undirstöðumeðferð				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	Á ekki við	Á ekki við
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	Á ekki við	Á ekki við
Kyn				
Karlar	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Konur	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Kynþáttur				
Hvítur	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrísk- amerískur/afrískur/annar	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Aldur (ár)				
<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%)
Miðgildi breytinga á CD4 frá upphafsgildi	230	230	246‡	187‡
* Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi.				
† Þ.m.t. einstaklingar sem skiptu um bakgrunnsmeðferð yfir í nýjan flokk eða bakgrunnsmeðferð sem var ekki leyfð samkvæmt rannsóknaráætlun, vegna skorts á verkun fyrir viku 48 (aðeins fyrir				

SPRING-2) eða einstaklingar sem hættu þátttöku fyrir viku 48 vegna skorts eða taps á verkun og einstaklingar sem voru með ≥ 50 eintök á 48 vikna tímabilinu.

‡ Aðlagður meðalmeðferðarmunur var tölfræðilega marktækur ($p < 0,001$)

Í viku 48 var dolutegravir ekki síðra en raltegravir í SPRING-2 rannsókninni og í SINGLE rannsókninni hafði dolutegravir + ABC/3TC yfirburði miðað við efavirenz/TDF/FTC ($p=0,003$), tafla 5 hér að framan. Í SINGLE var miðgildi tíma að veirufræðilegri bælingu styttri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegraviri (28 samanborið við 84 daga, ($p < 0,0001$, fyrirframskilgreind greining aðlöguð miðað við fjölbreytileika).

Í viku 96, voru niðurstöður í samræmi við þær sem komu fram í viku 48. Í SPRING-2 reyndist dolutegravir ennþá ekki síðra en raltegravir (veirufræðileg bæling hjá 81% samanborið við 76% sjúklinga) og miðgildi breytinga á CD4 fjölda 276 samanborið við 264 frumur/mm³. Í SINGLE reyndist dolutegravir + ABC/3TC ennþá hafa yfirburði miðað við EFV/TDF/FTC (veirufræðileg bæling hjá 80% samanborið við 72%, meðferðarmunur 8,0% (2,3; 13,8), $p=0,006$ og aðlöguð meðalbreyting á CD4 fjölda 325 samanborið við 281 frumu/mm³. Eftir 144 vikur í opna fasanum í SINGLE var veirufræðileg bæling viðvarandi, dolutegravir + ABC/3TC hópurninn (71%) hafði yfirburði miðað við EFV/TDF/FTC hópinn (63%), meðferðarmunur var 8,3% (2,0; 14,6).

Í FLAMINGO (ING114915), opinni, slembaðri rannsókn með virkum samanburði fengu 484 HIV-1 smitaðir fullorðnir, sem ekki höfðu fengið retróveirulyf áður, einn skammt af annaðhvort dolutegraviri 50 mg einu sinni á dag ($n=242$) eða darunavur/rutonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg einu sinni á dag ($n=242$), í báðum tilvikum ásamt ABC/3TC eða TDF/FTC. Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 34 ár, 15% voru konur, 28% voru ekki hvítir, 10% voru einnig sýktir af lifrabólgu B og/eða C og 3% voru í CDC flokki C. Þessi sérkenni voru svipuð í meðferðarhópnum. Veirufræðileg bæling (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í dolutegravir hópnum (90%) var með yfirburðum meiri en í DRV/r hópnum (83%) eftir 48 vikur. Aðlagður hlutfallslegur munur og 95% CI voru 7,1% (0,9; 13,2), $p=0,025$. Eftir 96 vikur var veirufræðileg bæling hjá dolutegravir hópnum (80%) meiri en hjá DRV/r hópnum (68%), (aðlagður meðferðarmunur [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]).

Í GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543), nákvæmlega eins 148 vikna, slembuðum, tvíblindum rannsóknum var 1.433 fullorðnum sjúklingum með HIV-1 sýkingu sem ekki höfðu fengið meðferð áður slembiraðað til að fá annaðhvort tveggja lyfja meðferðaráætlun með dolutegraviri 50 mg auk lamivudins 300 mg einu sinni á dag eða þriggja lyfja meðferð með dolutegraviri 50 mg einu sinni á dag með fastri samsetningu af TDF/FTC. Þátttakendur voru teknir í rannsóknina með skimun fyrir HIV-1 RNA sem nam 1.000 eintök/ml til ≤ 500.000 eintök/ml. Við samantektargreiningu í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 33 ár, 15% voru konur, 31% voru ekki hvítir, 6% voru með lifrabólgu C sýkingu einnig og 9% voru með CDC stig 3. Um það bil þriðjungur sjúklinganna var sýktur af HIV sem ekki var af undirflokki B (non-B subtype); þessi einkenni voru svipuð hjá meðferðarhópnum. Veirufræðileg bæling (HIV-1 RNA < 50 eintök/ml) í hópnum sem fékk dolutegravir auk lamivudins var jafngild (non-inferior) og í hópnum sem fékk dolutegravir auk TDF/FTC eftir 48 vikur, eins og fram kemur í töflu 5. Niðurstöður samantektargreiningarinnar voru í samræmi við niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig, þar sem aðalendapunktur (mismunur í hlutfalli < 50 eintök/ml plasma HIV-1 RNA eftir 48 vikur skv. yfirlitsreikniriti (snapshot)) var náð. Aðlagður munur var -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) í GEMINI-1 og -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) í GEMINI-2 með fyrirframskilgreind 10% vikmörk (margin) jafngildis.

Tafla 6 Svörun (< 50 eintök/ml, yfirlitsreiknirit (snapshot)) í GEMINI 1 + 2, samanteknar niðurstöður í viku 48.

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Allir sjúklingar	655/716 (91)	669/717 (93)
	aðlagður munur -1,7% (CI95-4,4; 1,1) ^a	
Skv. BL HIV-1 RNA		
≤ 100.000 eintök/ml	526/576 (91)	531/564

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
>100.000 eintök/ml	129/140 (92)	138/153
Skv. CD4+		
≤200 frumur/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 frumur/ mm ³	605/653 (93)	618/662
Skv. HIV-1 undirflokki		
B	424/467 (91)	452/488
Ekki-B (Non-B)	231/249 (93)	217/229
Bakslag fram að viku 48 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Meðalbreyting í CD4 talningu frá upphafsgildi að viku 48, frumur/	224	217
^a aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi: Plasma HIV-1 RNA (≤100.000 eintök/ml á móti >100.000 eintök/ml) og CD4+ frumutalning (≤200 frumur/mm ³ á móti >200 frumur/mm ³).		
^b Staðfest plasma HIV-1 RNA gildi að ≥200 eintök/ml eftir staðfesta bælingu að <200 eintök/ml.		

Í viku 96 og viku 144 í GEMINI rannsóknunum, var aðlagður meðferðarmunur hjá hlutfalli einstaklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml við lægri mörk 95% öryggisbils (yfirlitsreiknirit (snapshot)) meiri en -10% mörk jafngildis (non-inferiority margin), bæði í hvorri rannsókn fyrir sig og í samantektargreiningum, sjá töflu 7.

Tafla 7 Veirufræðilegar niðurstöður (yfirlitsreiknirit (snapshot)) í GEMINI 1 + 2, samantekin gögn í viku 96 og 144

	GEMINI-1 and GEMINI-2 samantekin gögn*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Vika 96		Vika 144	
HIV-1 RNA <50 eintök/ml	86%	90%	82%	84%
Meðferðarmunur[†] (95% öryggisbil)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Engin veirusvörur <u>Ástæður</u>	3%	2%	3%	3%
Upplýsingar á tímabilinu, ≥50 eintök/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Hætti þátttöku vegna skorts á verkun	1%	<1%	1%	<1%
Hætti þátttöku af öðrum ástæðum, ≥50 eintök/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Breytt retróveirulyfjameðferð	<1%	<1%	<1%	<1%
Engin veirufræðileg gögn í viku 96/viku 144 <u>Ástæður</u>	11%	9%	15%	14%
Hætti þátttöku í rannsókn vegna aukaverkana eða andláts	3%	3%	4%	4%
Hætti þátttöku í rannsókn af öðrum ástæðum	8%	5%	11%	9%
Eftirfylgni skorti	3%	1%	3%	3%
Dró samþykki til baka	3%	2%	4%	3%
Frávik frá rannsóknaráætlun	1%	1%	2%	1%
Ákvörðun læknis	1%	<1%	2%	1%
Gögn vantaði fyrir tímabil í rannsókn	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=Dolutegravir * Niðurstöður samantektargreiningarinnar voru í samræmi við niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig. † Byggt á CMH-lagskiptri greiningu aðlagðri miðað við eftirfarandi lagskiptingu í upphafi: Plasma HIV-1 RNA (≤100.000 eintök/ml samanborið við >100.000 eintök/ml) og CD4+ frumutalning (≤200 frumur/mm ³ samanborið við >200 frumur/mm ³). Samantektargreiningin var einnig lagskipt eftir rannsókn. Greint með því að nota 10% mörk jafngildis. N = Fjöldi einstaklinga í hverjum meðferðarhópi				

Meðalaukning CD4+ T-frumufjölda í viku 144 var 302 frumur/mm³ hjá hópnum sem fékk dolutegravir auk lamivudins og 300 frumur/mm³ hjá hópnum sem fékk dolutegravir auk tenofovirs/emtricitavins.

Meðferðartengt ónæmi hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og svöruðu ekki meðferð
 Í vikunum 96 í SPRING-2 og FLAMINGO og í 144 vikur í SINGLE komu engin tilfelli meðferðartengds frumkomins ónæmis fram fyrir integrasa- eða NRTI-flokkum í dolutegravir-hópnum. Í samanburðar-hópnum kom heldur ekki fram meðferðartengt ónæmi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með darunaviri/r í FLAMINGO. Í SPRING-2 brást meðferð hjá fjórum sjúklingum í RAL-hópnum með meiriháttar NRTI-stökkbreytingum og hjá einum sjúklingi með ónæmi gegn raltegraviri; í SINGLE brást meðferð hjá sex sjúklingum í EFV/TDF/FTC-hópnum með stökkbreytingum sem tengdust NNRTI-ónæmi og einn sjúklingur þróaði með sér meiriháttar NRTI-stökkbreytingu. Í GEMINI-1 og GEMINI-2 rannsóknunum kom ekki fram ónæmi gegn integrasaflokknum eða bakritahemlum, hvorki í dolutegravir+3TC hópnum né í dolutegravir+TDF/FTC samanburðarhópnum á 144 vikum.

Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð sem brást en voru ekki útsettir fyrir integrasaflokknum

Í alþjóðlegu, fjölsetra, tvíblindu SAILING-rannsókninni (ING111762) var 719 HIV-1-smiðum fullorðnum, sem fengið höfðu retróveirulyfjameðferð (ART), slembiraðað á annaðhvort dolutegravir

50 mg einu sinni á dag eða raltegravir 400 mg tvisvar á dag, ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis sem samanstóð af allt að 2 lyfjum (þar af a.m.k. einu fullvirku lyfi). Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 43 ár, 32% voru konur, 50% voru ekki hvítir, 16% voru einnig með lifrabólgu B og/eða C og 46% voru í CDC-flokki C. Allir sjúklingar höfðu ónæmi fyrir a.m.k. tveimur flokkum retróveirulyfja og 49% einstaklinga höfðu ónæmi fyrir a.m.k. 3 flokkum retróveirulyfja í upphafi.

Niðurstöður í viku 48 (þ.m.t. niðurstöður samkvæmt lykilskýribreytum) fyrir SAILING eru sýndar í töflu 8.

Tafla 8 Svörun í SAILING eftir 48 vikur (yfirlitsreiknirit (snapshot), <50 eintök/ml)

	Dolutegravir 50 mg einu sinni á dag + BR N=354§	RAL 400 mg tvisvar á dag + BR N=361§
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	71%	64%
Aðlagður meðferðarmunur‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Engin veirusvörun	20%	28%
HIV-1 RNA <50 eintök/ml samkvæmt stýribreytum (covariates) í upphafi		
Veirufjöldi í upphafi (eintök/ml)		
≤50.000 eintök/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50.000 eintök/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ í upphafi (frumur/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 til <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 til <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Bakgrunnsmeðferð		
Arfgerðarnæmiskvarði* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Arfgerðarnæmiskvarði * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Notkun DRV í bakgrunnsmeðferð		
Engin DRV notkun	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV notað með frumkomnum	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
PI-stökkbreytingum		
DRV notkun án frumkominna	50 / 72 / (69%)	54 / 77 (70%)
PI-stökkbreytinga		
Kyn		
Karlar	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Konur	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Kynþáttur		
Hvítur	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afrísk-amerískur/afrískur/annar	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Aldur (ár)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV-undirtegund		
Klasi B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Klasi C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Annað†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Meðalfjölgun á CD4+ T-frumum (frumur/mm ³)	162	153
BR (background regimen) bakgrunnsmeðferð		
‡ Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi.		
§ 4 einstaklingar voru útilokaðir úr virknigreiningu vegna áreiðanleika gagna í einu rannsóknarsetri.		
* Arfgerðarnæmisskor (Genotypic Susceptability Score, GSS) var skilgreint sem heildarfjöldi retróveirulyfja í bakgrunnsmeðferð sem veirustofnar einstaklingsins sýndu næmi fyrir í upphafi samkvæmt arfgerðarónæmisprófum.		
†Aðrir klasar taldir með: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), allir aðrir <10.		

Í SAILING-rannsókninni hafði veirufærðileg bæling (HIV-1-RNA <50 eintök/ml) hjá hópnum sem fékk Tivicay (71%) tölfræðilega yfirburði miðað við raltegravirhópinn (64%) í viku 48 (p=0,03).

Meðferð brást hjá tölfræðilega færri einstaklingum með integrasaónæmi sem kom fram við meðferð með Tivicay (4/354, 1%) en með raltegraviri (17/361, 5%) (p=0,003) (sjá nánar í kaflanum „Ónæmi *in vivo*“ hér að framan.

Sjúklingar sem áður hafa fengið meðferð sem brást og fól í sér notkun integrasahemils (og ónæmi

fyrir integrasaflokknum)

Í fjölsetra, opinni rannsókn með einum hópi VIKING-3 (ING112574) fengu HIV-1-smitaðir fullorðnir með reynslu af notkun retróveirulyfja og meðferðarþrest og nýja eða eldri staðfestingu á ónæmi fyrir raltegraviri og/eða elvitegraviri, Tivicay 50 mg tvisvar á dag ásamt yfirstandandi bakgrunnsmeðferð sem var að bregðast, í 7 daga en kjörbakgrunnsmeðferð með retróveirulyfjum frá degi 8.

183 sjúklingar voru skráðir til þátttöku, 133 með ónæmi fyrir integrasahemlum við skimun og 50 með aðeins fyrri staðfestingu á ónæmi (og ekki við skimun). Raltegravir/elvitegravir voru hluti meðferðar sem var að bregðast hjá 98/183 sjúklingum (hluti af fyrri meðferð sem brást hjá hinum). Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 48 ár, 23% voru konur, 29% voru ekki hvítir og 20% voru einnig með lifrabólgu B og/eða C. Miðgildi CD4+ var í upphafi 140 frumur/mm³, miðgildi lengdar fyrri meðferðar með retróveirulyfjum var 14 ár og 56% voru í CDC-flokki C. Þátttakendur sýndu breytilegt ónæmi gegn retróveirulyfjum í upphafi: 79% voru með ≥ 2 NRTI, 75% ≥ 1 NNRTI og 71% ≥ 2 PI meiriháttar stökkbreytingar; 62% voru með veiru sem ekki var R5.

Á degi 8 var meðalbreyting frá HIV-RNA í upphafi (aðalendapunktur) $-1,4 \log_{10}$ eintök/ml (95% CI $-1,3 - -1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Svörun tengdist INI-stökkbreytingarferli í upphafi, eins og sýnt er í töflu 9.

Tafla 9 Veirufræðileg svörun (dagur 8) eftir virka einlyfjameðferð í 7 daga, hjá sjúklingum með RAL/EVG sem hluta yfirstandandi meðferðar sem var að bregðast, VIKING 3

Breytur í upphafi	Dolutegravir 50 mg tvisvar á dag N=88*		
	n	Meðaltal (staðalfrávik) HIV-1-RNA í plasma $\log_{10}$ eintök/ml	Miðgildi
IN-stökkbreytingarhópur í upphafi með áframhaldandi notkun RAL/EVG			
Frumkomin stökkbreyting önnur en Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 afleidd stökkbreyting ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*Af þeim 98 sem fengu RAL/EVG sem hluta af meðferðaráætlun sem var að bregðast, voru 88 með greinanlegar frumkomnar INI stökkbreytingar í upphafi og HIV-1 RNA í plasma á degi 8 sem þurfti að meta. ^a Þ.m.t. frumkomnar stökkbreytingar IN-ónæmis, N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ^b Afleiddar stökkbreytingar úr G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Hjá sjúklingum án greindrar frumstökkbreytingar í upphafi (N=60) (þ.e. RAL/EVG ekki hluti af meðferðinni sem var að bregðast) hafði veirum fækkað um $1,63 \log_{10}$ á degi 8.

Að loknum virka fasanum með einu lyfi fengu einstaklingar tækifæri til að ná aftur kjörmeðferðaráætlun þegar slíkt var hægt. Heildarsvörunartíðni eftir 24 vikna meðferð, 69% (126/183) hélst almennt við 48 vikna meðferð með 116/183 (63%) sjúklinga með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml (ITT-E, yfirlitsreiknirit (snapshot)). Þegar útilokaðir eru sjúklingar sem hættu meðferð vegna skorts á verkun og þeir sem viku verulega frá rannsóknaráætlun (rangir skammtar af dolutegraviri, inntaka óleyfilegra lyfja), þ.e.a.s. hjá þýðinu sem nær veirufræðilegri niðurstöðu (VO-þýðinu) er samsvarandi heildarsvörunartíðni 75% (120/161, vika 24) og 69% (111/160, vika 48).

Svörunin var minni þegar Q148-stökkbreytingin var til staðar í upphafi og einkum ef ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar voru til staðar, tafla 10. Heildarnæmisskor (Overall susceptibility score, OSS) kjörbakgrunnsmeðferðarinnar (Optimised background regimen, OBR) var hvorki tengt svörun í viku 24 né viku 48.

Tafla 10 Svörun miðað við ónæmi í upphafi, VIKING-3. VO-þýði (HIV-1-RNA <50 eintök/ml, yfirlitsreiknirit (snapshot))

	Vika 24 (N=161)					Vika 48 (N=160)
IN-stökkbreytingarhópur	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Alls	Alls
Engin frumkomin IN-stökkbreyting ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Frumkomin stökkbreyting önnur en Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 afleidd stökkbreyting ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥2 afleiddar stökkbreytingar ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Eingöngu INI-ónæmi, skv. sögu eða staðfest með svipgerð.						
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q						
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I						
OSS: samsett arfgerðar- og svipgerðarónæmi (Monogram Biosciences Net Assessment)						

Miðgildi breytingar á CD4+ T-frumufjölda frá upphafi fyrir VIKING-3 samkvæmt upplýsingum úr mælingum var 61 fruma/mm³ í viku 24 og 110 frumur/mm³ í viku 48.

Í tvíblindu VIKING-4-rannsókninni með samanburði við lyfleysu (ING116529) var 30 HIV-1-smituðum fullorðnum, með reynslu af notkun retróveirulyfja og frumkomið arfgerðarónæmi fyrir integrasahemlum við skimun, slembiraðað á annaðhvort dolutegravir 50 mg tvisvar á dag eða lyfleysu, ásamt yfirstandandi meðferð sem var að bregðast, í 7 daga, fylgt eftir með opnum fasa þar sem allir fengu dolutegravir. Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 49 ár, 20% voru konur, 58% voru ekki hvítir og 23% einnig með lifrabólgu B og/eða C. Miðgildi CD4+ var í upphafi 160 frumur/mm³, miðgildi lengdar fyrri retróveirulyfjameðferðar var 13 ár og 63% voru í CDC-flokki C. Þátttakendur sýndu fjölflokkaónæmi gegn retróveirulyfjum í upphafi: 80% voru með ≥2 NRTI, 73% ≥1 NNRTI og 67% ≥2 PI meiriháttar stökkbreytingar; 83% voru með veiru sem ekki var R5. Sextán af 30 einstaklingum (53%) voru í upphafi með Q148-veiru. Aðalendapunkturinn á degi 8 sýndi yfirburði dolutegravirs 50 mg tvisvar á dag miðað við lyfleysu, með -1,2 log₁₀ eintök/ml (95% CI -1,5 - -0,8 log₁₀ eintök/ml, p<0,001) sem aðlagðan meðalmeðferðarmun fyrir breytinguna frá upphafsgildi, fyrir HIV-1-RNA í plasma. Svörun á degi 8 í þessari samanburðarrannsókn með lyfleysu var sambærileg við það sem kom fram í VIKING-3 (ekki með samanburði við lyfleysu), m.a. samkvæmt flokkum integrasaónæmis í upphafi. Í viku 48 voru 12/30 (40%) einstaklingar með HIV-1-RNA <50 eintök/ml (ITT-E, yfirlitsreiknirit (snapshot)).

Í sameiginlegri greiningu á VIKING-3 og VIKING-4 (n=186, VO-þýði), var hlutfall einstaklinga með HIV-RNA <50 eintök/ml í viku 48 123/186 (66%). Hlutfall einstaklinga með HIV-RNA <50 eintök/ml var 96/126 (76%) fyrir engar Q148-stökkbreytingar, 22/41 (54%) fyrir Q148 + 1 og 5/19 (26%) fyrir Q148 + ≥2 afleiddar stökkbreytingar.

Börn

Í 48 vikna, fjölsetra, opinni I./II. stigs rannsókn (P1093/ING112578) var lagt mat á lyfjahvarfabreytur, öryggi, þol og verkun dolutegravir filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna eftir gjöf einu sinni á dag, í samsettum meðferðum hjá HIV-1-smituðum ungbörnum, börnum og unglingum ≥ 4 vikna til < 18 ára sem flest höfðu fengið meðferð áður.

Verkunarniðurstöðurnar (tafla 11) taka til þátttakenda sem fengu ráðlagða skammta af filmuhúðuðum töflum eða dreifitöflum einu sinni á dag.

Tafla 11 Veiruhamlandi og ónæmisfræðileg áhrif í viku 24 og viku 48 hjá börnum

	Vika 24 N=75		Vika 48 N=66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Hlutfall þátttakenda með HIV RNA <50 eintök/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Hlutfall þátttakenda með HIV RNA <400 eintök/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Miðgildi (n)	(Q1, Q3)	Miðgildi (n)	(Q1, Q3)
Breytingar miðað við upphafsgildi á CD4+ frumutalningu (frumur/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Breytingar miðað við upphafsgildi á prósentugildi CD4+	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3 = Fyrsti og þriðji ársfjórðungur. ^a Niðurstöður < 200 eintök/ml úr HIV-1 RNA prófunum með lægri magngreiningarmörk 200 eintök/ml voru skertar (censored) í > 50 eintök/ml í þessari greiningu ^b Yfirlitsreiknirit (snapshot) var notað við greiningarnar				

Integrasahemilsútskiptingin G118R kom fram hjá 5/36 þátttakendum sem fengu veirufraðilegan brest. Af þessum fimm höfðu 4 þátttakendur viðbótarútskiptingar tengdar integrasa sem hér segir: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. Hjá fjórum af 5 þátttakendum sem voru með G118R lágu upplýsingar um svipgerð fyrir. Margfeldi breytinga (FC) fyrir dolutegravir (margfeldi breytinga samanborið við veiru af villigerð) hjá þessum fjórum þátttakendum var á bilinu 6 til 25 falt.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Tivicay hjá HIV-smituðum börnum á aldrinum 4 vikna til yngri en 6 ára (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Engin gögn eru fyrirbyggjandi um notkun dolutegravir auk lamivudins sem tveggja lyfja meðferðaráætlun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf dolutegravirs eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-smituðum. Breytileiki á lyfjahvörfum dolutegravirs er lítill til miðlungs mikill. Í I. stigs rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum var CVb% fyrir AUC og C_{max} á milli einstaklinga á bilinu frá ~20 til 40% og C_τ frá 30 til 65% í rannsóknunum. Breytileiki á lyfjahvörfum dolutegravirs á milli einstaklinga var meiri hjá HIV-smituðum einstaklingum en hjá heilbrigðum einstaklingum. Breytileiki hjá hverjum einstaklingi (CVw%) er minni en breytileiki á milli einstaklinga.

Aðgengi filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna er ekki það sama. Hlutfallslegt aðgengi dreifitaflna er u.þ.b. 1,6-falt meira en fyrir filmuhúðaðar töflur. Þannig að útsetning við gjöf 50 mg dolutegravir filmuhúðaðrar töflu er svipuð og eftir 30 mg skammt af dolutegraviri gefinn sem sex 5 mg dreifitöflur. Á sama hátt er útsetning við 40 mg skammt af dolutegraviri gefinn sem fjórar 10 mg filmuhúðaðar töflur sambærileg útsetningu við 25 mg skammt af dolutegraviri gefinn sem fimm 5 mg dreifitöflur.

Frásog

Dolutegravir frásogast hratt eftir inntöku. Miðgildi T_{max} er 1 til 3 klst. eftir töku, fyrir filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur.

Fæða eykur umfang og hægir á frásogi dolutegravirs. Aðgengi dolutegravirs ræðst af samsetningu fæðunnar: lágt fituinnihald eykur AUC_(0-∞) um 33%, C_{max} um 46%, og lengir T_{max} í 3 klst., miðlungi mikið fituinnihald eykur AUC_(0-∞) um 41%, C_{max} um 52% og lengir T_{max} í 4 klst. og fiturík málið eykur AUC_(0-∞) um 66%, C_{max} um 67% og lengir T_{max} í 5 klst., úr 2 klst. við töku filmuhúðaðrar töflu á fastandi maga. Þessi hækkun getur haft klíniska þýðingu ef ákveðnar tegundir ónæmis gegn

integrasaflokknum eru til staðar. Því er til öryggis mælt með því að sjúklingar með HIV og ónáemi fyrir integrasaflokki taki Tivicay með mat (sjá kafla 4.2).

Nýting dolutegravirs hefur ekki verið metin.

Dreifing

Samkvæmt *in vitro* gögnum er próteinbinding dolutegravirs í plasma hjá mönnum mikil (>99%). Dreifingarrúmmál er 17 l til 20 l hjá HIV-smituðum sjúklingum, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Próteinbinding dolutegravirs í plasma er óháð þéttni dolutegravirs. Hlutföll heildargeislavirkni í blóði og geislavirkni tengdri plasmabéttni lyfs í blóði voru að meðaltali á milli 0,441 til 0,535 sem bendir til lágmarkstengsla geislavirkni og blóðfrumupátta. Hlutfall óbundins dolutegravirs í plasma hækkar við lága albúminþéttni í sermi (<35 g/l) eins og kemur fram hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

Dolutegravir er til staðar í heila-mænuvökva. Hjá 13 einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru á stöðugri meðferð með dolutegraviri og abacaviri/lamivudini, var þéttni dolutegravirs í heila-mænuvökva að meðaltali 18 ng/ml (svipuð og þéttni óbundins lyfs í plasma og yfir IC50).

Dolutegravir er til staðar í kynfærum kvenna og karla. AUC í legháls- leggangavökva, leghálsvef og leggangavef var við jafnvægi, 6-10% af samsvarandi plasmabéttni. AUC í sæði var 7% og í endaparmsvef 17% af samsvarandi plasmabéttni við jafnvægi.

Umbrot

Umbrot dolutegravirs eru aðallega með samtengingu við glúkúróníð fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti CYP3A. Dolutegravir er aðalefnið sem finnst í blóðrás; brotthvarf óbreytts efnis um nýru er lítið (<1% af skammti). Fimmtíuogþrjú prósent af heildarskammti til inntöku er skilinn út óbreyttur í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta er allt eða að hluta ófrásogað virkt efni eða útskilnaður á glúkúróníðsamtenginu með galli, sem getur brotnað niður og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Þrjátíuogtvö prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út í þvagi, sem eterglúkúróníð dolutegravirs (18,9% af heildarskammti), N-alkýlsvipt umbrotsefni (3,6% af heildarskammti) og umbrotsefni myndað með oxun við benzáylkolefnið (3,0% af heildarskammti).

Milliverkanir lyfja

In vitro sýndi dolutegravir engin eða lítil bein hindrandi áhrif (IC50>50 µM) á cýtókróm P₄₅₀ ensímin (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, úridín tvífosfat glúkúrónósýl transferasa (UGT)1A1 eða UGT2B7, eða flutningspróteinin Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eða MRP4. *In vitro* virkjaði dolutegravir ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Samkvæmt þessum upplýsingum er ekki búist við að dolutegravir hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

In vitro var dolutegravir ekki hvarfefni OATP 1B1, OATP 1B3 eða OCT 1 hjá mönnum.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími dolutegravirs er u.þ.b. 14 klst. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) er u.þ.b. 1 l/klst. hjá HIV-smituðum sjúklingum samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Línulegt/ólínulegt samband

Línulegt samband lyfjahvarfa dolutegravirs er háð skammti og lyfjaformi. Eftir inntöku filmuhúðaðra taflna eru lyfjahvörf dolutegravirs almennt ekki línuleg, útsetning í plasma eykst minna en í hlutfalli við skammta frá 2 til 100 mg; aukning í útsetningu fyrir dolutegraviri virðist hins vegar vera í hlutfalli við skammtahækkun á bilinu frá 25 mg til 50 mg fyrir filmuhúðuðu töflurnar. Við gjöf 50 mg filmuhúðaðrar töflu tvisvar á dag u.þ.b. tvöfaldaðist útsetningin á 24 klst. miðað við gjöf 50 mg

filmuhúðaðrar töflu einu sinni á dag.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í slembaðri rannsókn með mismunandi skömmtum hjá HIV-1-smituðum einstaklingum með dolutegraviri einlyfjameðferð (ING111521) kom fram hröð og skammtaháð veiruhamlandi verkun. Meðalskerðing á HIV-1-RNA var $2,5 \log_{10}$ á degi 11 fyrir 50 mg skammt. Þessi veiruhamlandi svörun hélst í 3-4 daga eftir töku síðasta skammts hjá hópnum sem fékk 50 mg filmuhúðaða töflu.

Lyfjahvarfa-/lyfhrifalíkon með sameinuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með integrasaónæmi benda til að aukning skammta úr 50 mg filmuhúðaðri töflu tvisvar á dag í 100 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á dag geti aukið virkni dolutegravirs hjá sjúklingum með integrasaónæmi og takmarkaða meðferðarmöguleika vegna langt gengins fjölflokkaónæmis. Áætlað var að hlutfall þeirra sem svara (HIV-1-RNA <50 eintök/ml) hækkaði í u.þ.b. 4-18% hjá einstaklingum með Q148 + ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar frá G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Þótt niðurstöður samkvæmt þessum líkönum hafi ekki verið staðfestar í klínískum rannsóknum má íhuga þennan stóra skammt þegar Q148 + ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar frá G140A/C/S, E138A/K/T, L74I eru til staðar hjá sjúklingum með takmarkaða heildarmeðferðarmöguleika vegna langt gengins fjölflokkaónæmis. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi eða verkun 100 mg filmuhúðaðrar töflu tvisvar á dag. Meðferð með atazanaviri samhliða eykur verulega útsetningu fyrir dolutegraviri og skal ekki notuð með þessum stóra skammti þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi þeirrar útsetningar fyrir dolutegraviri sem þannig fæst.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahvörf dolutegravir filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna við gjöf einu sinni á dag hjá HIV-1 sýktum ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum ≥ 4 vikna til < 18 ára voru metin í tveimur yfirstandandi rannsóknum (P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Yfirlit yfir útsetningu í plasma sem líkt er eftir við jafnvægi, við lyfjagjöf einu sinni á dag sem byggist á þyngd er í töflu 12.

Tafla 12 Yfirlit yfir lyfjahvarfabreytur dolutegravirs sem líkt er eftir við lyfjagjöf einu sinni á dag sem byggist á þyngd hjá HIV-1 smituðum börnum

Þyngdarbil (kg)	Lyfjaform dolutegravirs ^a	Lyfjagjöf sinni á dag (mg)	Lyfjahvarfabreytur margfeldismeðaltal (90%CV)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 klst.} (µg*klst./ml)	C _{24 klst.} (ng/ml)
3 til <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1.070 (247; 3.830)
6 til <10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1.240 (257; 4580)
6 til <10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4.150)
10 til <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3.340)
14 til <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3.780)
	FHT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4.260)
20 til <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3.960)
	FHT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1.080 (178; 4.690)
25 til <30	FHT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4.250)
30 til <35	FHT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4.020)
≥35	FHT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3.310)
Takmark: Margfeldismeðaltal				46 (37-134)	995 (697-2.260)
DT=dreifitafla FHT=filmuhúðuð tafla a. Aðgengi dolutegravirs dreifitaflna er ~1,6-falt samanborið við dolutegravir filmuhúðaðar töflur. b. <6 mánaða c. ≥6 mánaða					

Yfirlit yfir útsetningu í plasma sem líkt er eftir við jafnvægi, við lyfjagjöf tvisvar á dag sem byggist á þyngd er í töflu 13. Öfugt við lyfjagjöf einu sinni á dag (sem líkt er eftir) hafa upplýsingar fyrir lyfjagjöf tvisvar á dag ekki verið staðfestar í klínískum rannsóknum.

Tafla 13 Yfirlit yfir lyfjahvarfabreytur dolutegravirs sem líkt er eftir við lyfjagjöf tvisvar á dag sem byggist á þyngd hjá HIV-1 smituðum börnum

Þyngdarbil (kg)	Lyfjaform dolutegravirs ^a	Lyfjagjöf tvisvar á dag (mg)	Lyfjahvarfabreytur margfeldismeðaltal (90%CV)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12 klst.} (µg*klst./ml)	C _{12 klst.} (ng/ml)
6 til <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1.760 (509; 5.330)
6 til <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2.190 (565; 6.960)
10 til <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1.400 (351; 4.480)
14 til <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1.890 (482; 6.070)
	FHT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1.840 (496; 5.650)
20 til <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1.690 (455; 5.360)
	FHT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2.040 (567; 6.250)
25 til <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1.580 (414; 4.930)
	FHT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1.910 (530; 5.760)
30 til <35	FHT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1.770 (494; 5.400)
≥35	FHT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1.470 (425; 4.400)
DT=dreifitafla FCT=filmuhúðuð tafla a. Aðgengi dolutegravirs dreifitaflna er ~1,6-falt samanborið við dolutegravir filmuhúðaðar töflur. b. <6 mánaða c. ≥6 mánaða					

Aldraðir

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum dolutegravirs með notkun gagna frá HIV-1-smituðum fullorðnum hafði aldur engin áhrif af klínískri þýðingu á útsetningu fyrir dolutegraviri.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá einstaklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun óbreytts virks efnis um nýru skiptir litlu máli fyrir brotthvarf dolutegravirs. Rannsókn á lyfjahvörfum staks 50 mg skammts af dolutegravir filmuhúðuðum töflum var gerð hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{cr} <30 ml/mín) sem paraðir voru við heilbrigða einstaklinga. Útsetning fyrir dolutegraviri minnkaði um u.þ.b. 40% hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Verkunarháttur skerðingarinnar er ekki þekktur. Ekki er talin þörf á skammtaæðlögum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Notkun Tivicay hefur ekki verið

rannsókuð hjá sjúklingum í skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot og brotthvarf dolutegravirs fara aðallega fram í lifur. Stakur 50 mg skammtur af dolutegraviri filmuhúðum töflum var gefinn 8 einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) sem paraðir voru við 8 fullorðna heilbrigða einstaklinga til samanburðar. Þó heildarþéttni dolutegravirs í plasma væri svipuð reyndist útsetning fyrir óbundnu dolutegraviri 1,5-2 falt meiri hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigðu einstaklingana. Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrarstarfsemi á lyfjahvörf Tivicay hafa ekki verið rannsókuð.

Fjölbreytileiki tengdur lyfjaumbrotsensímum

Engar vísbendingar eru um að algengur fjölbreytileiki tengdur lyfjaumbrotsensímum valdi breytingum á lyfjahvörfum dolutegravirs, sem hafa klíniska þýðingu. Í safngreiningu með lyfjaerfðafræðilegum sýnum sem safnað var úr klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum, voru einstaklingar með arfgerðir UGT1A1 (n=7) sem tengjast slökum dolutegravir umbrotum með 32% minni úthreinsun dolutegravirs og 46% hærra AUC samanborið við einstaklinga með arfgerðir sem tengjast eðlilegum umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 (n=41).

Kyn

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr safni gagna um lyfjahvörf úr rannsóknum á stigum IIb og III hjá fullorðnum komu engin áhrif tengd kyni fram á útsetningu fyrir dolutegraviri sem höfðu klíniska þýðingu.

Kynþáttur

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum úr safni gagna um lyfjahvörf úr rannsóknum á stigum IIb og III hjá fullorðnum komu engin áhrif tengd kynþætti fram á útsetningu fyrir dolutegraviri er höfðu klíniska þýðingu. Lyfjahvörf dolutegravirs eftir stakan skammt til inntöku virðast svipuð hjá japönskum einstaklingum og þau sem komu fram hjá einstaklingum á Vesturlöndum (Bandaríkin).

Samhliða sýking af lifrabólgu B eða C

Þýðisgreining á lyfjahvörfum benti til að samhliða sýking af lifrabólguveiru C hefði engin áhrif af klínískri þýðingu á útsetningu fyrir dolutegraviri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dolutegravir hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í prófunum *in vitro* á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*. Dolutegravir var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum hjá músum og rottum.

Dolutegravir hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- eða kvenrotta í skömmtum allt að 1.000 mg/kg/dag, hæsti skammtur sem prófaður var (24 föld útsetning við 50 mg skammta tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC).

Samkvæmt rannsóknum á eiturverkun á æxlun hjá dýrum hefur verið sýnt fram á að dolutegravir fari yfir fylgju.

Gjöf dolutegravirs til inntöku hjá rottum með fangi, í skömmtum allt að 1.000 mg/kg á dag frá degi 6 til 17 á meðgöngu, hafði ekki eiturverkanir á meðgöngu, eiturverkanir á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (27 til 50 föld útsetning við 50 mg skammta tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC).

Gjöf dolutegravirs til inntöku hjá kaninum með fangi, í skömmtum allt að 1.000 mg/kg á dag, frá degi 6 til 18 á meðgöngu, hafði ekki eiturverkanir á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (0,40 föld útsetning við 50 mg skammta tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC). Eiturverkanir á móður

(minni neysla fæðu, litlar/engar hægðir/þvag, skert þyngdaraukning) komu fram hjá kaninum við 1.000 mg/kg (0,40 föld útsetning við 50 mg skammta tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC).

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum olli dolutegravir 75 mg/kg/dag dauða hjá rottum á spena. Við meðferð á spenatímabilinu var meðalþyngdaraukning minni hjá þessum hóp og minnkunin var viðvarandi alla rannsóknina hjá kvendýrum eftir spenatímabilið. Altæk útsetning fyrir dolutegraviri við þennan skammt (byggt á AUC) var ~17-20-falt hærri en hjá mönnum við ráðlagða útsetningu hjá börnum. Ekki var um að ræða önnur marklíffæri hjá ungum rottum en hjá fullorðnum rottum. Í rannsókn á þroska fyrir/efir fæðingu hjá rottum kom fram að líkamsþyngd minnkaði hjá ungvíði í þroska meðan á mjólkurgjöf stóð við skammta sem höfðu eiturverkun á móður (u.þ.b. 27 föld útsetning hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammta).

Áhrif daglegrar meðferðar í langan tíma með stórum skömmtum af dolutegraviri hafa verið metin í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku hjá rottum (allt að 26 vikur) og hjá öpum (allt að 38 vikur). Helstu áhrif dolutegravirs voru óþol eða erting í meltingarvegi hjá rottum við skammta sem gáfu altæka útsetningu sem var 21 föld útsetning við 50 mg skammta tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC og 0,82 föld hjá öpum. Vegna óþols í meltingarvegi sem talið er vera vegna staðbundinnar gjafar virks efnis eru mælikvarðarnir mg/kg eða mg/m² viðeigandi til að meta öryggismörk fyrir þessar eiturverkanir. Óþol í meltingarvegi kom fram hjá öpum við skammt sem jafngildir 15 földum skammti hjá mönnum í mg/kg (miðað við 50 kg mann) og 5 földum skammti hjá mönnum í mg/m² fyrir klínískan skammt 50 mg tvisvar á dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi
Póvídón
Natríumsterkjuglýkólat
Natríumsterýlfúmarat

Töfluhúð

Pólý(vínýlalkóhól) að hluta vatnsrofið
Títantvíoxíð (E171)
Makrógól
Talkúm
Gult járnnoxíð (E172) (*fyrir 25 mg og 50 mg töflur*)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur

5 ár

Tivicay 25 mg filmuhúðaðar töflur

4 ár

Tivicay 50 mg filmuhúðaðar töflur

5 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkhylið. Ekki gleypa þurrkhylið.

Tivicay 25 mg og 50 mg filmuhúðaðar töflur

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð íláts og innihald

HDPE glös, lokað með pólýprópýlen skrúftöppum með barnaöryggi, með pólýetýlen hitainnsiglislagi. Glösin innihalda 30 eða 90 filmuhúðaðar töflur.

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur

Hvert glas inniheldur þurrkhyli.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Tivicay 5 mg dreifitöflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver dreifitafla inniheldur dolutegravirnatrium sem jafngildir 5 mg af dolutegraviri.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifitafla.

Hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur u.þ.b. 6 mm í þvermál, merktar með „SV H7S“ á annarri hliðinni og „5“ á hinn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Tivicay er ætlað til samsettrar retróveirulyfjameðferðar við HIV-sýkingu (Human Immunodeficiency Virus) hjá fullorðnum, unglingum og börnum a.m.k. 4 vikna og eldri og eru a.m.k. 3 kg að þyngd.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Tivicay skal aðeins ávísað af læknum með reynslu í meðferð HIV-sýkinga.

Skammtar

Fullorðnir

Sjúklingar með HIV-1-sýkingu án staðfests ónæmis eða gruns um ónæmi gegn integrasaflokknum
Ráðlagður skammtur er 30 mg (sex 5 mg dreifitöflur) af dolutegraviri til inntöku einu sinni á dag.

Dolutegravir skal gefa þessum hópi tvisvar á dag þegar það er gefið ásamt öðrum lyfjum (t.d. efavirenzi, nevirapini, tipranaviri/rítonaviri eða rifampicini). Sjá kafla 4.5.

Sjúklingar með HIV-1-sýkingu sem er ónæm fyrir integrasaflokknum (staðfest eða grunur)
Ráðlagður skammtur er 30 mg (sex 5 mg dreifitöflur) af dolutegraviri til inntöku tvisvar á dag.

Ef um er að ræða staðfest ónæmi sem felur í sér Q148 + ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar frá G140A/C/S, E138A/K/T, L74I benda líkön til að íhuga megi skammtaaukningu hjá sjúklingum með takmarkaða meðferðarmöguleika (innan við 2 virk lyf) vegna langt gengins fjölflokkaónæmis (sjá kafla 5.2).

Ákvörðun um að nota dolutegravir hjá slíkum sjúklingum skal byggð á upplýsingum um gerð integrasaónæmisins (sjá kafla 5.1).

Unglingar, börn og ungbörn 4 vikna og eldri og a.m.k. 3 kg að þyngd

Sjúklingar með HIV-1-sýkingu án ónæmis gegn integrasaflokknum
Ráðlagður skammtur af dolutegraviri er ákveðinn út frá þyngd og aldri (sjá töflu 1 og kafla 5.2).

Tafla 1 Leiðbeiningar um skammta dreifitaflna handa börnum

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur
3 að 6	5 mg einu sinni á dag
6 að 10 < 6 mánaða	10 mg einu sinni á dag
≥ 6 mánaða	15 mg einu sinni á dag
10 að 14	20 mg einu sinni á dag
14 að 20	25 mg einu sinni á dag
20 eða meira	30 mg einu sinni á dag

Einnig má skipta skammtinum jafnt í 2 skammta, þá er annar skammturinn tekinn að morgni og hinn að kvöldi (sjá töflu 2 og kafla 5.2).

Tafla 2 Viðbótaleiðbeiningar um skammta dreifitaflna handa börnum

Líkamsþyngd (kg)	Skammtur
3 að 6	---
6 að 10 < 6 mánaða	5 mg tvisvar á dag
≥ 6 mánaða	10 mg tvisvar á dag
10 að 14	10 mg tvisvar á dag
14 að 20	15 mg tvisvar á dag
20 eða meira	15 mg tvisvar á dag

Sjúklingar með HIV-1-sýkingu sem er ónæm fyrir integrasaflokknum

Ekki eru til fullnægjandi gögn til að ráðleggja skammt af dolutegraviri fyrir unglinga, börn og ungbörn ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasahemlum.

Filmuhúðaðar töflur

Tivicay er fánlegt sem dreifitöflur handa sjúklingum 4 vikna og eldri og a.m.k. 3 kg að þyngd eða handa sjúklingum þar sem filmuhúðaðar töflur eiga ekki við. Tivicay er fánlegt sem filmuhúðaðar töflur handa sjúklingum 6 ára og eldri og a.m.k. 14 kg að þyngd. Sjúklingar geta skipt á milli dreifitaflna og filmuhúðaðra taflna. Aðgengi dreifitaflna og filmuhúðaðra taflna er þó ekki sambærilegt og því eru þær ekki víxlanlegar á grundvelli milligramma (sjá kafla 5.2). Til dæmis er ráðlagður skammtur fyrir fullorðna af dreifitöflum 30 mg samanborið við 50 mg fyrir filmuhúðaðar töflur. Sjúklingar sem skipta á milli dreifitaflna og filmuhúðaðra taflna skulu fylgja skammtaráðleggingum sem eru sértækar fyrir lyfjaformið.

Skammtar sem gleymast

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt af Tivicay skal hann taka Tivicay eins fljótt og hægt er, að því tilskildu að meira en 4 klst. séu fram að næsta skammti. Ef taka á næsta skammt innan 4 klst. skal

sjúklingurinn ekki taka skammtinn sem gleymdist heldur einfaldlega halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun dolutegravirs hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Engar vísbendingar eru um að nota þurfi annan skammt hjá öldruðum sjúklingum en hjá yngri fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga, miðlungsmikla eða alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/mín}$, ekki í skilun). Engar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga í skilun, þó er ekki búist við breytingum á lyfjahvörfum hjá þessum hópi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh stig A eða B). Engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerðingu á lifrastarfsemi (Child-Pugh stig C); því skal gæta varúðar við notkun dolutegravirs hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun dolutegravirs hjá börnum yngri en 4 vikna eða innan við 3 kg að þyngd. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar til að veita ráðleggingar um skömmtun dolutegravirs hjá unglingum, börnum og ungbörnum ef um er að ræða integrasaónæmi. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 4.8, 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Tivicay má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2). Ef um er að ræða ónæmi gegn integrasaflokknum skal helst taka Tivicay með mat til að auka útsetningu (einkum hjá sjúklingum með 148 stökkbreytingar) (sjá kafla 5.2). Dreifitöflurnar má leysa upp í drykkjarvatni eða gleypa þær heilar með drykkjarvatni.

Þegar þær eru leystar upp ræðst vatnsmagnið af fjölda ávísaðra taflna. Töflurnar þarf að leysa upp að fullu áður en þær eru gleyptar. Þó má ekki tryggja, skera eða mylja töflurnar. Skammtinn á að gefa innan 30 mínútna frá því hann var útbúinn. Ef meira en 30 mínútur hafa liðið á að fleygja skammtinum og útbúa nýjan. Alhliða leiðbeiningar um hvernig leysa á töfluna upp er að finna í fylgiseðlinum (sjá Notkunarleiðbeiningar í skrefum).

Til að draga úr hættu á köfnun skulu sjúklingar ekki gleypa meira en eina töflu í einu ef töflurnar eru gleyptar heilar.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun samhliða lyfjum með þröngt meðferðarbil og eru hvarfefni flutningspróteina lífrænna katjóna-2 (OCT2), þ.m.t. en ekki einskorðað við fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin, sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ónæmi gegn integrasaflokknum sem sérstaklega þarf að huga að

Við ákvörðun um að nota dolutegravir þegar fyrir liggur ónæmi gegn integrasaflokknum skal taka tillit til þess að virkni dolutegravirs er verulega skert gagnvart veirustofnum sem eru með $\text{Q148} + \geq 2$ afleiddar stökkbreytingar úr G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (sjá kafla 5.1). Óvíst er að hve miklu leyti

verkun dolutegravirs er aukin þegar slíkt ónæmi gegn integrasaflokkunum er til staðar (sjá kafla 5.2).

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum við notkun dolutegravirs sem einkenndust af útbrotum, almennum einkennum og stundum líffærastarfstruflun, þ.m.t. alvarlegum lifrarviðbrögðum. Ef einkenni ofnæmisviðbragða koma fram skal strax hætta notkun dolutegravirs og annarra lyfja sem grunur leikur á að valdi einkennunum (þ.m.t., en takmarkast ekki við, alvarleg útbrot eða útbrot ásamt hækkuðum lifrarendíma, hiti, almennur lasleiki, þreyta, vöðva- eða liðverkur, blöðrur, sár í munni, tárubólga, andlitsbjúgur, eósínfíklafjöld, ofnæmisjúgur). Hafa skal eftirlit með klínísku ástandi þ.m.t. lifraramínótransferösum og bilírúbíni. Ef meðferð með dolutegraviri eða öðrum virkum efnum, sem grunur er um að tengist ofnæmisviðbrögðunum, er ekki hætt strax geta ofnæmisviðbrögðin orðið lífshættuleg.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna *cýtómegalóveiru*, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýkóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii*. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves sjúkdómur og sjálfsofnæmislifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Hins vegar er tilgreindur tími þar til þeir koma fram breytilegri og getur verið margir mánuðir frá því meðferð er hafin.

Hækkarir á lifrarprófum, sem benda til ónæmisendurvirkjunarheilkennis, komu fram hjá sumum sjúklingum sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B og/eða C í upphafi meðferðar með dolutegraviri. Mælt er með eftirliti lifrarprófa hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B og/eða C. Sérstakrar nákvæmni skal gæta við upphaf eða viðhald virkrar meðferðar við lifrabólgu B (með hliðsjón af leiðbeiningum um meðferð) þegar meðferð sem dolutegravir er hluti af, er hafin hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B (sjá kafla 4.8).

Tækifærissýkingar

Sjúklingum skal bent á að meðferð með dolutegraviri eða öðrum retróveirulyfjum lækni ekki HIV-sýkingu og að þeir geti áfram fengið tækifærissýkingar eða aðra fylgikvilla HIV-sýkingar. Sjúklingar skulu því vera áfram undir nákvæmu klínísku eftirliti sérfræðinga með reynslu af meðferð þessara HIV-tengdu sjúkdóma.

Milliverkanir lyfja

Ef ónæmi fyrir integrasaflokknum er fyrirbyggjandi skal forðast þætti sem minnka útsetningu fyrir dolutegraviri. Þetta á m.a. við um notkun með lyfjum sem minnka útsetningu fyrir dolutegraviri (t.d. sýrubindandi lyfjum sem innihalda magnesíum/ál, bætiefnum sem innihalda járn og kalsíum, fjölvítamínnum og ensímörvandi lyfjum, etravirini (án örvaðra próteasahemla), tipranaviri/ritonaviri, rifampicini, jóhannesarjurt og sumum flogaveikilyfjum) (sjá kafla 4.5).

Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Tivicay þegar það er tekið með mat. Ef Tivicay er tekið á fastandi maga er ráðlagt að taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir Tivicay (sjá kafla 4.5).

Dolutegravir eykur þéttni metformíns. Íhuga skal aðlögun metformínskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravir samhliða metformíni, til að viðhalda blóðsykursstjórnun (sjá kafla 4.5). Brotthvarf metformíns er um nýru og því er mikilvægt að hafa eftirlit með nýrnastarfsemi þegar dolutegravir er notað samhliða. Þessi samsetning getur aukið hættu á mjólkusýrublóðsýringu hjá

sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi (stig 3a kreatínínúthreinsun [CrCl] 45– 59 ml/mín.) og því ráðlagt að gæta varúðar. Íhuga skal vandlega að minnka metformínskammtinn.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þ.m.t. notkun barkstera, bisfosfónata, áfengisneysla, alvarleg ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull) hefur verið greint frá tilfellum beindreps, einkum hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða langtíma útsetningu fyrir samsettri retróveirulyfjameðferð. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaðstoðar ef þeir finna fyrir liðverkjum og sársauka, stirðleika í liðum eða erfiðleikum með hreyfingar.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Þyngdaraukning og aukin gildi blóðfitu og glúkósa getur komið fyrir við retróveirulyfjameðferð. Þessar breytingar geta að hluta tengst stjórn á sjúkdómnum og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu og líkamsþyngd eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og við á klínískt.

Lamivudín og dolutegravír

Tveggja lyfja meðferðaráætlun með dolutegravíri 50 mg filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag og lamivudíni 300 mg einu sinni á dag var könnuð í tveimur stórum slembuðum og blindum rannsóknum, GEMINI 1 og GEMINI 2 (sjá kafla 5.1). Meðferðaráætlunin hentar aðeins við HIV-1 sýkingu þar sem hvorki er vitað um né grunur um integrasahemlaónæmi eða ónæmi fyrir lamivudíni.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf dolutegravírs

Forðast skal alla þætti sem minnka útsetningu fyrir dolutegravíri þegar ónæmi fyrir integrasaflokknum er til staðar.

Brotthvarf dolutegravírs er aðallega með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1. Dolutegravír er einnig hvarfefni UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, og BCRP; því geta lyf sem virkja þessi ensím lækkað þéttni dolutegravírs í plasma og minnkað verkun dolutegravírs (sjá töflu 3). Samtímisgjöf dolutegravírs og annarra lyfja sem hindra þessi ensím getur aukið plasmabéttni dolutegravírs (sjá töflu 3).

Sum sýrubindandi lyf skerða frásog dolutegravírs (sjá töflu 3).

Áhrif dolutegravírs á lyfjahvörf annarra lyfja

In vivo hafði dolutegravír ekki áhrif á midazolam, CYP3A4 könnunarefni. Samkvæmt *in vivo* og/eða *in vitro* upplýsingum er ekki búist við að dolutegravír hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða flutningspróteina svo sem CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.2).

In vitro hindraði dolutegravír flutningsprótein lífrænna katjóna-2 (OCT2) í nýrum og fjöllyfja- og eiturútpressunar flutningsprótein (multidrug and toxin extrusion transporter, MATE-1). *In vivo* minnkaði kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum um 10-14% (seytti hlutinn er háður flutningi með OCT2 og MATE-1). *In vivo* getur dolutegravír aukið plasmabéttni lyfja sem eru háð OCT2 eða MATE-1 (t.d. fampridín [einnig þekkt sem dalfampridín], metformín) (sjá töflu 3).

In vitro hindraði dolutegravir upptökuflutningspróteinin, flutningsprótein lífrænna anjóna (OAT1) og OAT3, í nýrum. Miðað við skort á áhrifum *in vivo*, á lyfjahvörf OAT hvarfennisins tenofovirs er hindrun OAT1 *in vivo* ólíkleg. Hindrun á OAT3 hefur ekki verið rannsökuð *in vivo*. Dolutegravir getur aukið plasmabætti lyfja með útskilnað sem er háður OAT3.

Staðfestar og fræðilega mögulegar milliverkanir valinna retróveirulyfja og annarra lyfja eru taldar upp í töflu 3.

Milliverkanatafla

Milliverkanir á milli dolutegravirs og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 2 (aukning er sýnd sem „↑“, skerðing sem „↓“, engin breyting sem „↔“, flatarmál undir þéttitímaferli sem „AUC“ og hámarksþétti sem „C_{max}“, þétti í lok skammtatímabíla sem „C_τ“).

Tafla 3: Milliverkanir lyfja

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
HIV-1-veirulyf		
<i>Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð</i>		
Etravirin án örvaðra próteasahemla	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Etravirin án örvaðra próteasahemla lækkar þétti dolutegravirs í plasma. Ráðlagðan skammt af dolutegraviri handa fullorðnum á að gefa tvisvar á dag við gjöf samtímis etravirini án örvaðra próteasahemla. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Dolutegravir skal ekki nota með etravirini nema samtímis atazanaviri/ritonaviri, darunaviri/ritonaviri eða lopinaviri/ritonaviri hjá INI-ónæmum sjúklingum (sjá nánar aftar í töflunni).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (eldri samanburður) (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagðan skammt af dolutegraviri handa fullorðnum á að gefa tvisvar á dag við gjöf samhliða efavirensi. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasaflokknum skal íhuga aðrar samsetningar án efavirens (sjá kafla 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Ekki verið rannsakað, gert ráð fyrir svipaðri minnkun í útsetningu og	Ráðlagðan skammt af dolutegraviri handa fullorðnum á að gefa tvisvar á dag við gjöf samhliða nevirapíni. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag.

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
	kemur fram með efavirenzi vegna örvunar)	Ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasaflokknum skal íhuga aðrar samsetningar án nevirapins (sjá kafla 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Núkleósiðbakritahemlar</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Próteasahemlar</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (eldri samanburður) (hindrun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun. Ekki skal gefa stærri skammta af Tivicay en 530 mg tvisvar á dag ásamt atazanaviri (sjá kafla 5.2), vegna skorts á upplýsingum.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritónavir ↔ (hindrun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun. Ekki skal gefa stærri skammta af Tivicay en 30 mg tvisvar á dag ásamt atazanaviri (sjá kafla 5.2), vegna skorts á upplýsingum.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagðan skammt af dolutegraviri handa fullorðnum á að gefa tvisvar á dag við gjöf samhliða típranaviri/ritonaviri. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Ef um ónæmi fyrir integrasaflokknum er að ræða skal forðast þessa samsetningu (sjá kafla 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki er þörf á skammtaaðlögun ef ónæmi fyrir integrasaflokknum er ekki til staðar. Ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasaflokknum skal íhuga aðrar samsetningar án fosamprenavirs/ritonavirs.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
	(örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Önnur veirulyf		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir breytti ekki þéttni dolutegravirs í plasma að því marki að það hefði klíniska þýðingu. Dolutegravir breytti ekki plasmabéttni daclatasvirs. Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Önnur lyf		
<i>Kalíumgangalokar</i>		
Fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin)	Fampridin ↑	Samhliða notkun með dolutegraviri getur hugsanlega valdið krömpum vegna aukinnar plasmabéttni fampridins vegna hömlunar OCT2 flutningspróteins; samhliða notkun hefur ekki verið rannsökuð. Frábending er fyrir samhliða notkun fampridins og dolutegravirs.
<i>Krampaleysandi lyf</i>		
Karbamazepín	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Ráðlagðan skammt af dolutegraviri handa fullorðnum á að gefa tvisvar á dag við gjöf samhliða karbamazepíni. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Nota skal önnur lyf en karbamazepín þegar hægt er hjá INI-ónæmum sjúklingum.
Oxkarbazepín Fenytoín Fenobarbítal	Dolutegravir ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna örvunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, búist við svipaðri skerðingu í útsetningu og kom fram með karbamazepíni)	Ráðlagðan skammt af dolutegraviri handa fullorðnum á að gefa tvisvar á dag við gjöf samhliða þessum ensímörvum. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Nota skal aðrar samsetningar, sem ekki innihalda þessa ensímörva, þegar hægt er hjá INI-ónæmum sjúklingum.
<i>Azól sveppalyf</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (Ekki rannsakað)	Ekki þörf á skammtaaðlögun. Samkvæmt upplýsingum um aðra CYP3A4 hemla er ekki búist við verulegri hækkun.
<i>Náttúrulyf</i>		
Jóhannesarjurt	Dolutegravir ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna örvunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, búist er við svipaðri skerðingu á útsetningu og kom fram með karbamazepíni)	Ráðlagðan skammt af dolutegraviri handa fullorðnum á að gefa tvisvar á dag við gjöf samhliða jóhannesarjurt. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Nota skal aðrar samsetningar, sem ekki innihalda jóhannesarjurt, ef unnt er hjá INI-ónæmum sjúklingum.
<i>Sýrubindandi lyf og bætiefni</i>		

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
Sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum/ál	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	Sýrubindandi lyf sem innihalda magnesíum/ál skal taka vel aðgreind í tíma frá gjöf dolutegravirs (lágmark 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir).
Bætiefni sem innihalda kalsíum (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	- Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Tivicay þegar það er tekið með mat. - Ef Tivicay er tekið á fastandi maga er ráðlagt að taka slík bætiefni a.m.k. 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir Tivicay.
Bætiefni sem innihalda járn (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	Tilgreind lækkun í útsetningu fyrir dolutegraviri kom fram þegar inntaka á dolutegraviri og þessum bætiefnum var á fastandi maga. Með mat voru breytingar í útsetningu eftir inntöku ásamt kalsíum- eða járnuppbót aðlagðar samkvæmt áhrifum matar sem leiddi til útsetningar dolutegravirs sem var svipuð þeirri sem kom fram í fastandi ástandi.
Fjölvítamín (sem innihalda kalsíum, járn og magnesíum) (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Mynda komplexa með fjölgildum jónum)	
Barksterar		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
Sykursýkilyf		
Metformin	Metformin ↑ Við gjöf samtímis dolutegraviri 50 mg einu sinni á dag: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Við gjöf samtímis dolutegraviri 50 mg tvisvar á dag: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Íhuga skal aðlögun metforminskammta þegar byrjað og hætt er að nota dolutegravir samhliða metformini, til að viðhalda blóðsykursstjórnun. Hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi skal íhuga aðlögun metforminskammta við gjöf samtímis dolutegraviri, þar sem aukin hætta er á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með miðlungsskerta nýrnastarfsemi, vegna aukinnar þéttni metformins (sjá kafla 4.4).

Lyf, eftir verkunarsviði	Milliverkun Miðhlutfallabreyting (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða gjöf
<i>Lyf við mykóbakteríum</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagðan skammt af dolutegraviri handa fullorðnum á að gefa tvisvar á dag við gjöf samhliða rifampicini ef ónæmi fyrir integrasaflokknum er ekki til staðar. Gefa skal börnum skammt ætlaðan einu sinni á dag, byggðan á þyngd, tvisvar á dag. Ef um ónæmi fyrir integrasaflokknum er að ræða skal forðast þessa samsetningu (sjá kafla 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (örvun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þörf á skammtaaðlögun.
<i>Getnaðarvarnarlyf til inntöku</i>		
Etinylestradiol (EE) og Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir hafði engin áhrif á lyfhrif gulbúsörvandi hormóns (LH), eggbúsörvandi hormóns (FSH) eða prógesteróns. Ekki er þörf á aðlögun skammta getnaðarvarnarlyfja til inntöku við notkun samhliða dolutegraviri.
<i>Verkjastillandi lyf</i>		
Metadon	Dolutegravir ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Ekki er þörf á aðlögun skammta lyfjanna.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Nota má Tivicay á meðgöngu ef þörf krefur.

Upplýsingar um notkun lyfsins hjá umtalsverðum fjölda þungaðra kvenna (yfir 1.000 birtar niðurstöður) benda til þess að dolutegravir valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura.

Samkvæmt tveimur umfangsmiklum rannsóknum á eftirliti með fæðingum (yfir 14.000 þunganir) í Botswana (Tsepamo) og Eswatini, og öðrum gögnum, bendir ekki til aukinnar hættu á göllum í taugapípu eftir útsetningu fyrir dolutegraviri.

Tíðni galla í taugapípu er almennt 0,5-1 tilvik fyrir hver 1.000 lifandi fædd börn (0,05-0,1%).

Samkvæmt upplýsingum úr Tsepamo rannsókn er ekki marktækur munur á algengi galla í taugapípu (0,11%) hjá ungbörnum mæðra sem notuðu dolutegravir við getnað (yfir 9.400 útsetningar) samanborið við þær sem fengu retróveirumeðferð sem ekki innihélt dolutegravir (0,11%), eða samanborið við konur sem ekki eru með HIV (0,07%).

Samkvæmt upplýsingum úr Eswatini rannsókn er algengi galla í taugapípu (0,08%) það sama hjá ungbörnum mæðra sem notuðu dolutegravir við getnað (yfir 4.800 útsetningar) og hjá ungbörnum mæðra sem ekki eru með HIV (0,08%).

Greining upplýsinga úr gagnagrunni fyrir skráningu á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) fyrir fleiri en 1.000 meðgöngur þar sem dolutegravir var notað á fyrsta þriðjungi meðgöngu bendir ekki til aukinnar hættu á alvarlegum fæðingargöllum samanborið við bakgrunns tíðni eða konur með HIV.

Engin skaðleg áhrif á þroska, þ.m.t. gallar í taugapípu, komu fram í dýrarannsóknunum á eiturveikun á æxlun (sjá kafla 5.3).

Dolutegravir fer yfir fylgju hjá mönnum. Hjá barnshafandi konum með HIV var miðgildi þéttni dolutegravirs í naflastreng u.þ.b. 1,3 falt meiri samanborið við útlæga plasmabéttni hjá móður.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um veikun dolutegravirs hjá nýburum.

Brjóstagjöf

Dolutegravir skilst út í brjóstamjólk í litlu magni (sýnt hefur verið fram á hlutfall dolutegravirs í brjóstamjólki og plasma móður að miðgildi 0,033). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um áhrif dolutegravirs á nýbura/ungbörn.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif dolutegravirs á frjósemi hjá körlum og konum. Dýrarannsóknir benda ekki til áhrifa dolutegravirs á frjósemi hjá karl- og kvendýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Sjúklinga á að upplýsa um að greint hafi verið frá sundli meðan á meðferð með dolutegraviri stendur. Við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla skal hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur dolutegravirs.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Alvarlegustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá einstökum sjúklingi voru ofnæmisviðbrögð sem fólu í sér m.a. útbrot og alvarleg áhrif á lifur (sjá kafla 4.4). Algengustu aukaverkanir sem komu fram við meðferð voru ógleði (13%), niðurgangur (18%) og höfuðverkur (13%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem talið er a.m.k. hugsanlega tengist dolutegraviri eru taldar upp samkvæmt líffæraflokkum og heildartíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($\leq 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4 Aukaverkanir

Blóð og eitlar	Tíðni ekki þekkt	Járnkímfrumublóðleysi ¹
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi (sjá kafla 4.4)
	Sjaldgæfar	Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (sjá kafla 4.4) ²
Geðræn vandamál	Algengar	Svefnleysi
	Algengar	Óeðlilegir draumar
	Algengar	Þunglyndi
	Algengar	Kviði
	Sjaldgæfar	Felmturskast
	Sjaldgæfar	Sjálfsvígshugsanir*, sjálfsvígstilraunir* *einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.
	Mjög sjaldgæfar	Sjálfsvíg* *einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði
	Mjög algengar	Niðurgangur
	Algengar	Uppköst
	Algengar	Vindgangur
	Algengar	Verkir ofarlega í kvið
	Algengar	Kviðverkir
	Algengar	Óþægindi í kvið
	Algengar	Hækkun alanínámínótransferasa (ALAT) og/eða aspartatamínótransferasa (ASAT)
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Lifrabólga
	Mjög sjaldgæfar:	Bráð lifrabíln, hækkun bílirúbíns ³
	Algengar	Útbrot
Húð og undirhúð	Algengar	Kláði
	Algengar	Liðverkir
Stoðkerfi og bandvefur	Sjaldgæfar	Vöðvaverkir
	Sjaldgæfar	Liðverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Þreyta
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun kreatínínasa (CPK), þyngdaraukning

¹tilkynnt hefur verið um afturkræft járnkímfrumublóðleysi við notkun lyfja sem innihalda dolutegravir. Þáttur dolutegravirs í þessum tilvikum er óljós.

²sjá hér á eftir undir Lýsing á völdum aukaverkunar.

³ásamt hækkun transamínasa.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Breytingar á lífefnafræðilegum mælingum

Hækkunir á kreatíníni í sermi komu fram í fyrstu viku meðferðar með dolutegraviri og héldust stöðugar í 48 vikur. Meðalbreyting frá upphaflegu gildi; 9,96 $\mu\text{mol/l}$ kom fram eftir meðferð í 48 vikur. Hækkun kreatíníns var sambærileg við mismunandi bakgrunnsmeðferð. Þessar breytingar eru ekki taldar hafa klíniska þýðingu því þær endurspeglar ekki breytingu á gaukslíunarhraða.

Samhliða sýking af völdum lifrabólgu B eða C

Sjúklingum með lifrabólgu B og/eða C var heimiluð þátttaka í III. stigs rannsóknum að því tilskildu að grunnildi lifrarprófa væru ekki yfir 5 földum eðlilegum efri mörkum (ULN).

Í heildina var aukaverkanamynstur hjá sjúklingum með samhliða sýkingu lifrabólgu B og/eða C svipað og hjá sjúklingum sem ekki voru einnig sýktir af lifrabólgu B og/eða C, þó svo í öllum meðferðarhópum væri tíðni frábrigða á ASAT og ALAT gildum hærri hjá undirhópi sjúklinga sem voru samhliða sýktir af lifrabólgu B og/eða C. Hækkarir á lifrarefnaprófum sem samræmdust ónæmisendurvirkjunarheilkenni komu fram hjá sumum einstaklingum sem einnig voru sýktir af lifrabólgu B og/eða C í upphafi meðferðar með dolutegraviri, einkum hjá þeim sem hættu meðferðinni við lifrabólgu B (sjá kafla 4.4).

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (CART) getur komið fram bólgusvörun vegna einkennalausra tækifærissýkinga eða leifa þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsofnæmissjúkdómum (svo sem Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmislifrabólgu); tíminn þar til þeir koma fram er hins vegar breytilegri og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Börn

Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum úr yfirstandandi rannsóknunum P1093 (ING112578) og ODYSSEY (201296) hjá 172 ungbörnum, börnum og unglingum (4 vikna og eldri til yngri en 18 ára og a.m.k. 3 kg að þyngd) sem fengu ráðlagða skammta af dreifitöflum eða filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag, var ekki um aðrar tegundir aukaverkana að ræða en þær sem komu fram hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Reynsla af ofskömmtnun dolutegravirs er takmörkuð.

Takmörkuð reynsla af stökum stórum skömmtnum (allt að 250 mg filmuhúðaðar töflur hjá heilbrigðum einstaklingum) bendir ekki til neinna sértækra einkenna eða teikna, annarra en þeirra sem talin eru upp sem aukaverkanir.

Frekari meðferð skal vera samkvæmt klínískum ábendingum eða samkvæmt ráðleggingum frá eitrunarmiðstöð, þar sem þær eru aðgengilegar. Engin sértæk meðferð er til við ofskömmtnun dolutegravirs. Ef ofskömmtnun verður skal sjúklingurinn fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Þar sem dolutegravir er að verulegu leyti próteinbundið í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það að verulegu marki með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til altækrar notkunar, önnur veirulyf, ATC-flokkur: J05AJ03

Verkunarháttur

Dolutegravir hindrar HIV-integrasa með því að bindast virku seti integrasans og blokka flutningsþrep retróveiru-DNA-sambættingar, sem er HIV-afritunarlotunni nauðsynlegt.

Lyfhrif

Veiruhamlandi virkni í frumurækt

IC₅₀ fyrir dolutegravir í ýmsum rannsóknastofustofnum, með notkun einkirnunga í blóði (PBMC), var 0,5 nM og á bilinu 0,7-2 nM með notkun MT-4-frumna. Svipuð IC₅₀-gildi komu fram í einangruðum veirustofnum frá sjúklingum, án verulegs munar á milli undirtegunda; í safni 24 einangraðra HIV-1-stofna úr klösum (clades) A, B, C, D, E, F og G og hópi O var IC₅₀ að meðaltali 0,2 nM (á bilinu 0,02-2,14). IC₅₀ fyrir 3 HIV-2-stofna var 0,18 mM (á bilinu 0,09-0,61).

Veiruhamlandi virkni við notkun ásamt öðrum veirulyfjum

Engin mótverkandi áhrif komu fram *in vitro* við notkun dolutegravirs samhliða öðrum retróveirulyfjum sem prófuð voru: stavudini, abacaviri, efavirenzi, nevirapini, lopinaviri, amprenaviri, enfuvirtiði, maraviroci og raltegraviri. Auk þess komu engin mótverkandi áhrif fram fyrir dolutegravir og adefovir, og ribavirin hafði engin greinileg áhrif á virkni dolutegravirs.

Áhrif mannasermis

Í 100% mannasermi var meðalhliðrun próteinsvipmótunar 75 föld, sem leiddi til próteinaðlagaðs IC₉₀ sem var 0,064 µg/ml.

Ónæmi

Ónæmi in vitro

Raðræktanir eru notaðar til að rannsaka þróun ónæmis *in vitro*. Þegar rannsóknarstofustofninn HIV-1 IIIB er notaður við ræktun í 112 daga, birtast valdar stökkbreytingar hægt, með útskiptingum í stöðum S153Y og F, sem leiða til að hámarki 4 földunar á næmi (á bilinu 2-4). Þessar stökkbreytingar komu ekki fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegraviri í klínísku rannsóknunum. Með notkun NL432-stofns, komu fram stökkbreytingarnar E92Q (FC 3) og G193E (einnig FC 3). E92Q-stökkbreytingin kom fram hjá sjúklingum með raltegravirónæmi fyrir, sem voru síðan meðhöndlaðir með dolutegraviri (skráð sem afleidd stökkbreyting fyrir dolutegraviri).

Í frekari valtilraunum með notkun klínískra stofna af undirtegund B, sást stökkbreytingin R263K í öllum fimm stofnum (eftir 20 vikur og áfram). Í undirtegund C (n=2) og A/G (n=2) var integrasaútskiptingin R263K valin í einum stofni og G118R í tveimur stofnum. Greint var frá R263K hjá tveimur sjúklingum, sem fengið höfðu meðferð með retróveirulyfjum en ekki integrasahemlum, með undirtegundir B og C í klínísku áætluninni, en án áhrifa á næmi fyrir dolutegraviri *in vitro*. G118R minnkar næmi fyrir dolutegraviri í sætismiðuðum stökkbrigðum (FC 10) en greindist ekki hjá sjúklingum sem fengu dolutegravir í III. stigs þróunarferlinu.

Frumkomnar stökkbreytingar fyrir raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q og T66I) höfðu ekki áhrif á næmi fyrir dolutegraviri *in vitro* sem stakar stökkbreytingar. Þegar stökkbreytingum, sem skráðar eru sem afleiddar stökkbreytingar tengdar integrasahemli (fyrir raltegravir/elvitegravir), er bætt við þessar frumstökkbreytingar, í tilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum, er næmi fyrir dolutegraviri enn óbreytt (FC <2 samanborið við villigerð veirunnar), nema þegar um er að ræða Q148-stökkbreytingar, þar sem FC á milli 5-10 eða herra kemur fram við ákveðnar samsetningar afleiddra stökkbreytinga. Áhrif 148-Q stökkbreytinganna (H/R/K) voru einnig staðfest í ræktunartilraunum með sætismiðuðum stökkbrigðum. Í raðræktun með stofni NL432 þar sem byrjað var með stofna með sætismiðuðum stökkbrigðum, sem voru með N155H eða E92Q, kom ekki fram frekara ónæmisval (FC óbreytt í kringum 1). Hins vegar ef byrjað var með stökkbrigði með stökkbreytinguna Q148H (FC 1), komu ýmsar tegundir afleiddra stökkbreytinga fram sem hækkuðu FC upp í gildi >10.

Viðmiðunargildi af klínískri þýðingu fyrir svipgerðina (FC samanborið við villigerð veirunnar) hefur ekki verið ákvarðað; arfgerðarónæmi hafði meira forspárgildi varðandi niðurstöður.

Sjöhundruð og fimm ónæmir stofnar fyrir raltegraviri, úr sjúklingum sem notað höfðu raltegravir, voru rannsakaðir með tilliti til næmis fyrir dolutegraviri. Dolutegravir reyndist með minna en eða jafnt og 10 FC gegn 94% klínísku stofnanna 705.

Ónæmi in vivo

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu dolutegravir + 2 núkleósíðabakritahemla, í rannsóknum á stigi IIb og III, kom ekki fram ónæmi gegn integrasaflokki eða flokki bakritahemla (n=1.118, eftirfylgni í 48-96 vikur). Í GEMINI rannsóknunum hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður kom ekki fram ónæmi gegn integrasaflokki eða flokki bakritahemla hjá sjúklingum sem fengu dolutegravir + lamivudin á 144 vikum (n=716).

Hjá sjúklingum sem fengið höfðu árangurslausa meðferð en höfðu ekki fengið lyf úr integrasaflokknum áður (SAILING-rannsóknin) komu integrasahemilsútskiptingar fram hjá 4/354 sjúklingum (eftirfylgni í 48 vikur) sem fengu meðferð með dolutegraviri, sem var gefið ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Af þessum fjórum höfðu tveir einstaka R263K integrasútskiptingu, með FC að hámarki 1,93, einn var með margbreytilega V151V/I integrasútskiptingu, með FC að hámarki 0,92 og einn var með integrasastökkbreytingar fyrir og er talinn hafa fengið integrasa áður eða smitaður af integrasáónæmri veiru. R263K-stökkbreytingin var einnig valin *in vitro* (sjá hér að framan).

Ef um er að ræða ónæmi fyrir integrasaflokknum (VIKING-3-rannsóknin) voru eftirtaldar stökkbreytingar til staðar hjá 32 sjúklingum með meðferðarþrest skilgreindan samkvæmt rannsóknaráætlun út viku 24 og með arfgerðarsamstæður (allir meðhöndlaðir með dolutegraviri 50 mg filmuhúðuðum töflum tvisvar á dag + kjörbakgrunnslyf): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) og N155H (n=1) og E157E/Q (n=1). Integrasaónæmi af völdum meðferðarinnar kom yfirleitt fram hjá sjúklingum með sögu um Q148-stökkbreytingu (í upphafi eða eldri). Fimm aðrir einstaklingar urðu fyrir meðferðarþresti sem skilgreindur var samkvæmt rannsóknaráætlun á milli viku 24 og 48 og 2 af þessum 5 voru með meðferðartengdar stökkbreytingar. Meðferðartengdar stökkbreytingar eða blandaðar stökkbreytingar voru L74I (n=1), N155H (n=2).

Í VIKING-4-rannsókninni var dolutegravir (ásamt kjörbakgrunnsmeðferð) rannsakað hjá einstaklingum með frumkomið arfgerðarónæmi fyrir integrasahemlum, við skimun hjá 30 einstaklingum. Meðferðartengdar stökkbreytingar sem komu fram voru sambærilegar og í VIKING-3-rannsókninni.

Hjá börnum, sem fengið höfðu árangurslausa meðferð en höfðu ekki fengið lyf úr integrasaflokknum áður, kom integrasahemilsútskiptingin G118R fram hjá 5/159 sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegraviri, sem var gefið ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis. Af þessum fimm höfðu fjórir þátttakendur viðbótarútskiptingar tengdar integrasa sem hér segir: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. Hjá fjórum af 5 þátttakendum sem voru með G118R lágu upplýsingar um svipgerð fyrir. Margfeldi breytinga (FC) fyrir dolutegravir (margfeldi breytinga samanborið við veiru af villigerð) hjá þessum fjórum þátttakendum var á bilinu 6 til 25 falt.

Áhrif á hjartalínurit

Engin marktæk áhrif á QTc-bil komu fram við skammta sem voru um 3 faldir klínískir skammtar.

Verkun og öryggi

Sjúklingar sem ekki hafa fengið meðferð áður

Verkun dolutegravirs hjá HIV-sýktum einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður, er byggð á greiningu á upplýsingum eftir 96 vikur úr tveimur slembuðum, alþjóðlegum, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði, SPRING-2 (ING113086) og SINGLE (ING114467). Þetta er stutt af

upplýsingum eftir 96 vikur úr opinni slembaðri rannsókn með virkum samanburði, FLAMINGO (ING114915) og viðbótarupplýsingum úr opna 144 vikna fasanum í SINGLE. Verkun dolutegravirs í samsetningu með lamivudini hjá fullorðnum er studd af upplýsingum eftir 144 vikur í tveimur nákvæmlega eins 148 vikna, slembuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum um jafngildi (non-inferiority studies), GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543).

Í SPRING-2 var 822 fullorðnum slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af annaðhvort dolutegraviri 50 mg filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag eða raltegravir (RAL) 400 mg tvisvar á dag, hvort tveggja gefið með annaðhvort ABC/3TC eða TDF/FTC. Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 36 ár, 14% voru konur, 15% voru ekki af hvítir 11% voru einnig með lifrabólgu B og/eða C og 2% voru í CDC-flokki C, þessi sérkenni voru svipuð hjá báðum meðferðarhópum.

Í SINGLE, var 833 einstaklingum slembiraðað og fengu a.m.k. einn skammt af annaðhvort dolutegraviri 50 mg filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag ásamt ákveðnum skammti af abacaviri-lamivudini (dolutegravir + ABC/3TC) eða ákveðinn skammt af efavirenzi-tenofoviri-emtricitabini (EFV/TDF/FTC). Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 35 ár, 16% voru konur, 32% voru ekki hvítir, 7% voru einnig með lifrabólgu C og 4% voru í CDC-flokki C, þessi sérkenni voru svipuð hjá báðum meðferðarhópum.

Aðalendapunktur og aðrar niðurstöður í viku 48 (þ.m.t. niðurstöður samkvæmt lykilstýribreytum í upphafi) fyrir SPRING-2 og SINGLE eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5 Svörun í SPRING-2 og SINGLE eftir 48 vikur (yfirlitsreiknirit (snapshot), <50 eintök/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg einu sinni á dag + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg tvisvar á dag + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC einu sinni á dag N=414	EFV/TDF/FTC einu sinni á dag N=419
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	88%	85%	88%	81%
Meðferðarmunur*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Engin veirusvörun†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA <50 eintök/ml samkvæmt stýribreytum (covariates) í upphafi				
Veirufjöldi í upphafi (eintök/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+ í upphafi (frumur/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 til <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI undirstöðumeöferð				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	Á ekki við	Á ekki við
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	Á ekki við	Á ekki við
Kyn				
Karlar	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg einu sinni á dag + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg tvisvar á dag + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC einu sinni á dag N=414	EFV/TDF/FTC einu sinni á dag N=419
Konur	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Kynþáttur				
Hvítur	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Afrísk- amerískur/afrískur/annar	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Aldur (ár)				
<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%)
Miðgildi breytinga á CD4 frá upphafsgildi	230	230	246‡	187‡
* Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi. † Þ.m.t. einstaklingar sem skiptu um bakgrunnsmeðferð yfir í nýjan flokk eða bakgrunnsmeðferð sem var ekki leyfð samkvæmt rannsóknaráætlun, vegna skorts á verkun fyrir viku 48 (aðeins fyrir SPRING-2) eða einstaklingar sem hættu þátttöku fyrir viku 48 vegna skorts eða taps á verkun og einstaklingar sem voru með ≥50 eintök á 48 vikna tímabilinu. ‡ Aðlagður meðalmeðferðarmunur var tölfræðilega marktækur (p<0,001)				

Í viku 48 var dolutegravir ekki síðra en raltegravir í SPRING-2 rannsókninni og í SINGLE rannsókninni hafði dolutegravir + ABC/3TC yfirburði miðað við efavirenz/TDF/FTC (p=0,003), tafla 4 hér að framan. Í SINGLE var miðgildi tíma að veirufraðilegri bælingu styttri hjá sjúklingum sem fengu meðferð með dolutegraviri (28 samanborið við 84 daga, (p<0,0001, fyrirframskilgreind greining aðlöguð miðað við fjölbreytileika).

Í viku 96 voru niðurstöður í samræmi við þær sem komu fram í viku 48. Í SPRING-2 reyndist dolutegravir ennþá ekki síðra en raltegravir (veirufraðileg bæling hjá 81% samanborið við 76% sjúklinga) og miðgildi breytinga á CD4 fjölda 276 samanborið við 264 frumur/mm³. Í SINGLE reyndist dolutegravir + ABC/3TC ennþá hafa yfirburði miðað við EFV/TDF/FTC (veirufraðileg bæling hjá 80% samanborið við 72%, meðferðarmunur 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 og aðlöguð meðalbreyting á CD4 fjölda 325 samanborið við 281 frumu/mm³. Eftir 144 vikur í opna fasanum í SINGLE var veirufraðileg bæling viðvarandi, dolutegravir + ABC/3TC hópurninn (71%) hafði yfirburði miðað við EFV/TDF/FTC hópinn (63%), meðferðarmunur var 8,3% (2,0; 14,6).

Í FLAMINGO (ING114915), opinni, slembaðri rannsókn með virkum samanburði fengu 484 HIV-1 smitaðir fullorðnir, sem ekki höfðu fengið retróveirulyf áður, einn skammt af annaðhvort dolutegraviri 50 mg filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag (n=242) eða darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg einu sinni á dag (n=242), í báðum tilvikum ásamt ABC/3TC eða TDF/FTC. Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 34 ár, 15% voru konur, 28% voru ekki hvítir, 10% voru einnig sýktir af lifrabólgu B og/eða C og 3% voru í CDC flokki C. Þessi sérkenni voru svipuð í meðferðarhópnum. Veirufraðileg bæling (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) í dolutegravir hópnum (90%) var með yfirburðum meiri en í DRV/r hópnum (83%) eftir 48 vikur. Aðlagður hlutfallslegur munur og 95% CI voru 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025. Eftir 96 vikur var veirufraðileg bæling hjá dolutegravir hópnum (80%) meiri en hjá DRV/r hópnum (68%), (aðlagður meðferðarmunur [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7; 20,2]).

Í GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543), nákvæmlega eins 148 vikna, slembuðum, tvíblindum rannsóknum var 1.433 fullorðnum sjúklingum með HIV-1 sýkingu sem ekki höfðu fengið meðferð áður slembiraðað til að fá annaðhvort tveggja lyfja meðferðaráætlun með dolutegraviri 50 mg filmuhúðuðum töflum auk lamivudins 300 mg einu sinni á dag eða þriggja lyfja meðferð með dolutegraviri 50 mg filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag með fastri samsetningu af TDF/FTC.

Þátttakendur voru teknir í rannsóknina með skimun fyrir HIV-1 RNA sem nam 1.000 eintök/ml til ≤ 500.000 eintök/ml. Við samantektargreiningu í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 33 ár, 15% voru konur, 31% voru ekki hvítir, 6% voru með lifrabólgu C sýkingu einnig og 9% voru með CDC stig 3. Um það bil þriðjungur sjúklinganna var sýktur af HIV sem ekki var af undirflokki B (non-B subtype); þessi einkenni voru svipuð hjá meðferðarhópunum. Veirufræðileg bæling (HIV-1 RNA <50 eintök/ml) í hópnum sem fékk dolutegravir auk lamivudins var jafngild (non-inferior) og í hópnum sem fékk dolutegravir auk TDF/FTC eftir 48 vikur, eins og fram kemur í töflu 6. Niðurstöður samantektargreiningarinnar voru í samræmi við niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig, þar sem aðalendapunktur (mismunur í hlutfalli <50 eintök/ml plasma HIV-1 RNA eftir 48 vikur skv. yfirlitsreikniriti (snapshot)) var náð. Aðlagður munur var -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) í GEMINI-1 og -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) í GEMINI-2 með fyrirframskilgreind 10% vikmörk (margin) jafngildis.

Tafla 6 Svörun (<50 eintök/ml, yfirlitsreiknirit (snapshot)) í GEMINI 1 + 2, samanteknar niðurstöður í viku 48.

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Allir sjúklingar	655/716 (91)	669/717 (93)
	aðlagður munur -1,7% (CI95-4,4; 1,1) ^a	
Skv. BL HIV-1 RNA		
≤100.000 eintök/ml	526/576 (91)	531/564
>100.000 eintök/ml	129/140 (92)	138/150
Skv. CD4+		
≤200 frumur/ mm3	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 frumur/ mm3	605/653 (93)	618/662
Skv. HIV-1 undirflokkir		
B	424/467 (91)	452/488
Ekki-B (Non-B)	231/249 (93)	217/229
Bakslag fram að viku 48 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Meðalbreyting í CD4 talningu frá upphafsgildi að viku 48, frumur/	224	217
^a aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi: Plasma HIV-1 RNA (≤100.000 eintök/ml á móti >100.000 eintök/ml) og CD4+ frumutalning (≤200 frumur/mm3 á móti >200 frumur/mm3).		
^b Staðfest plasma HIV-1 RNA gildi að ≥200 eintök/ml eftir staðfesta bælingu að <200 eintök/ml.		

Í viku 96 og viku 144 í GEMINI rannsóknunum, var aðlagður meðferðarmunur hjá hlutfalli einstaklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml við lægri mörk 95% öryggisbils (yfirlitsreiknirit (snapshot)) meiri en -10% mörk jafngildis (non-inferiority margin), bæði í hvorri rannsókn fyrir sig og í samantektargreiningum, sjá töflu 7.

Tafla 7 Veirufræðilegar niðurstöður (yfirlitsreiknirit (snapshot)) í GEMINI 1 + 2, samantekin gögn í viku 96 og 144

	GEMINI-1 and GEMINI-2 samantekin gögn*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Vika 96		Vika 144	
HIV-1 RNA <50 eintök/ml	86%	90%	82%	84%
Meðferðarmunur[†] (95% öryggisbil)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Engin veirusvörur	3%	2%	3%	3%
<u>Ástæður</u>				
Upplýsingar á tímabilinu, ≥50 eintök/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Hætti þátttöku vegna skorts á verkun	1%	<1%	1%	<1%
Hætti þátttöku af öðrum ástæðum, ≥50 eintök/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Breytt retróveirulyfjameðferð	<1%	<1%	<1%	<1%
Engin veirufræðileg gögn í viku 96/viku 144	11%	9%	15%	14%
<u>Ástæður</u>				
Hætti þátttöku í rannsókn vegna aukaverkana eða andláts	3%	3%	4%	4%
Hætti þátttöku í rannsókn af öðrum ástæðum	8%	5%	11%	9%
Eftirfylgni skorti	3%	1%	3%	3%
Dró samþykki til baka	3%	2%	4%	3%
Frávik frá rannsóknaráætlun	1%	1%	2%	1%
Ákvörðun læknis	1%	<1%	2%	1%
Gögn vantaði fyrir tímabil í rannsókn	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=Dolutegravir * Niðurstöður samantektargreiningarinnar voru í samræmi við niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig. † Byggt á CMH-lagskiptri greiningu aðlagðri miðað við eftirfarandi lagskiptingu í upphafi: Plasma HIV-1 RNA (≤100.000 eintök/ml samanborið við >100.000 eintök/ml) og CD4+ frumutalning (≤200 frumur/mm ³ samanborið við >200 frumur/mm ³). Samantektargreiningin var einnig lagskipt eftir rannsókn. Greint með því að nota 10% mörk jafngildis. N = Fjöldi einstaklinga í hverjum meðferðarhópi				

Meðalaukning CD4+ T-frumufjölda í viku 144 var 302 frumur/mm³ hjá hópnum sem fékk dolutegravir auk lamivudins og 300 frumur/mm³ hjá hópnum sem fékk dolutegravir auk tenofovirs/emtricitavins.

Meðferðartengt ónæmi hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og svöruðu ekki meðferð
 Í vikunum 96 í SPRING-2 og FLAMINGO og í 144 vikur í SINGLE komu engin tilfelli meðferðartengds frumkomins ónæmis fyrir integrasa- eða NRTI-flokkum í dolutegravir-hópnum. Í samanburðar-hópnum kom heldur ekki fram meðferðartengt ónæmi hjá sjúklingum sem fengu meðferð með darunaviri/r í FLAMINGO. Í SPRING-2 brást meðferð hjá fjórum sjúklingum í RAL-hópnum með meiriháttar NRTI-stökkbreytingum og hjá einum sjúklingi með ónæmi fyrir raltegraviri; í SINGLE brást meðferð hjá sex sjúklingum í EFV/TDF/FTC-hópnum með stökkbreytingum sem tengdust NNRTI-ónæmi og einn sjúklingur þróaði með sér meiriháttar NRTI-stökkbreytingu. Í GEMINI-1 og GEMINI-2 rannsóknunum kom ekki fram ónæmi gegn integrasaflokknum eða bakritahemlum, hvorki í dolutegravir+3TC hópnum né í dolutegravir+ TDF/FTC samanburðarhópnum á 144 vikum.

Sjúklingar sem höfðu fengið meðferð sem brást en voru ekki útsettir fyrir integrasaflokknum
 Í alþjóðlegu, fjölsetra, tvíblindu, SAILING-rannsókninni (ING111762) var 719 HIV-1-smituðum fullorðnum, sem fengið höfðu retróveirulyfjameðferð (ART), slembiraðað á annaðhvort dolutegravir

50 mg filmuhúðaðar töflur einu sinni á dag eða raltegravir 400 mg tvisvar á dag, ásamt bakgrunnsmeðferð samkvæmt vali rannsóknarlæknis sem samanstóð af allt að 2 lyfjum (þar af a.m.k. einu fullvirku lyfi). Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 43 ár, 32% voru konur, 50% voru ekki hvítir, 16% voru einnig með lifrabólgu B og/eða C og 46% voru í CDC-flokki C. Allir sjúklingar höfðu ónæmi fyrir a.m.k. tveimur flokkum retróveirulyfja og 49% einstaklinga höfðu ónæmi fyrir a.m.k. 3 flokkum retróveirulyfja í upphafi.

Niðurstöður í viku 48 (þ.m.t. niðurstöður samkvæmt lykilskýribreytum) fyrir SAILING eru sýndar í töflu 8.

Tafla 8 Svörun í SAILING eftir 48 vikur (yfirlitsreiknirit (snapshot), <50 eintök/ml)

	Dolutegravir 50 mg einu sinni á dag + BR N=3.54§	RAL 400 mg tvisvar á dag + BR N=3.61§
HIV-1-RNA <50 eintök/ml	71%	64%
Aðlagður meðferðarmunur‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Engin veirusvörun	20%	28%
HIV-1 RNA <50 eintök/ml samkvæmt stýribreytum (covariates) í upphafi		
Veirufjöldi í upphafi (eintök/ml)		
≤50.000 eintök/ml	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50.000 eintök/ml	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ í upphafi (frumur/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 til <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 til <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Bakgrunnsmeðferð		
Arfgerðarnæmiskvarði* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Arfgerðarnæmiskvarði * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Notkun DRV í bakgrunnsmeðferð		
Engin DRV notkun	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV notað með frumkomnum	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
PI-stökkbreytingum		
DRV notkun án frumkominna	50 / 72 / (69%)	54 / 77 (70%)
PI-stökkbreytinga		
Kyn		
Karlar	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Konur	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Kynþáttur		
Hvítur	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Afrísk-amerískur/afrískur/annar	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Aldur (ár)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV-undirtegund		
Klasi B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Klasi C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Annað†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Meðalfjöldun á CD4+ T-frumum (frumur/mm ³)	162	153
BR (background regimen) bakgrunnsmeðferð		
‡ Aðlagð miðað við lagskiptingu í upphafi.		
§ 4 einstaklingar voru útilokaðir úr virknigreiningu vegna áreiðanleika gagna í einu rannsóknarsetri.		
* Arfgerðarnæmisskor (Genotypic Susceptibility Score, GSS) var skilgreint sem heildarfjöldi retróveirulyfja í bakgrunnsmeðferð sem veirustofnar einstaklingsins sýndu næmi fyrir í upphafi samkvæmt arfgerðarónæmisprófum.		
†Aðrir klasar taldir með: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), allir aðrir <10.		

Í SAILING-rannsókninni hafði veirufraeðileg bæling (HIV-1-RNA <50 eintök/ml) hjá hópnum sem fékk Tivicay (71%) tölfræðilega yfirburði miðað við raltegravirhópinn (64%) í viku 48 (p=0,03).

Meðferð brást hjá tölfræðilega færri einstaklingum með integrasónæmi sem kom fram við meðferð með Tivicay (4/354, 1%) en með raltegraviri (17/361, 5%) (p=0,003) (sjá nánar í kaflanum „Ónæmi *in vivo*“ hér að framan).

Sjúklingar sem áður hafa fengið meðferð sem brást og fól í sér notkun integrasahemils (og ónæmi fyrir integrasaflokknum)

Í fjölsetra, opinni rannsókn með einum hópi, VIKING-3 (ING112574) fengu HIV-1-smitaðir fullorðnir, með reynslu af notkun retróveirulyfja og meðferðarrest og nýja eða eldri staðfestingu á ónæmi fyrir raltegraviri og/eða elvítegraviri, 50 mg skammt af Tivicay filmuhúðaðum töflum tvisvar á dag ásamt yfirstandandi bakgrunnsmeðferð sem var að bregðast, í 7 daga en kjörbakgrunnsmeðferð með retróveirulyfjum frá degi 8. 183 sjúklingar voru skráðir til þátttöku, 133 með ónæmi fyrir integrasahemlum við skimun og 50 með aðeins fyrri staðfestingu á ónæmi (og ekki við skimun). Raltegravir/elvítegravir voru hluti meðferðar sem var að bregðast hjá 98/183 sjúklingum (hluti af fyrri meðferð sem brást hjá hinum). Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 48 ár, 23% voru konur, 29% voru ekki hvítir og 20% voru einnig með lifrabólgu B og/eða C. Miðgildi CD4+ var í upphafi 140 frumur/mm³, miðgildi lengdar fyrri meðferðar með retróveirulyfjum var 14 ár og 56% voru í CDC-flokki C. Þátttakendur sýndu breytilegt ónæmi gegn retróveirulyfjum í upphafi: 79% voru með ≥ 2 NRTI, 75% ≥ 1 NNRTI og 71% ≥ 2 PI meiriháttar stökkbreytingar; 62% voru með veiru sem ekki var R5.

Á degi 8 var meðalbreyting frá HIV-RNA í upphafi (aðalendapunktur) $-1,4 \log_{10}$ eintök/ml (95% CI -1,3 – -1,5 $\log_{10}$, p<0,001). Svörun tengdist INI-stökkbreytingarferli í upphafi, eins og sýnt er í töflu 9.

Tafla 9 Veirufraeðileg svörun (dagur 8) eftir virka einlyfjameðferð í 7 daga, hjá sjúklingum með RAL/EVG sem hluta yfirstandandi meðferðar sem var að bregðast, VIKING 3

Breytur í upphafi	Dolutegravir 50 mg tvisvar á dag N=88*		
	n	Meðaltal (staðalfrávik) HIV-1-RNA í plasma $\log_{10}$ eintök/ml	Miðgildi
IN-stökkbreytingarhópur í upphafi með áframhaldandi notkun RAL/EVG			
Frumkomin stökkbreyting önnur en Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 afleidd stökkbreyting ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*Af þeim 98 sem fengu RAL/EVG sem hluta af meðferðaráætlun sem var að bregðast, voru 88 með greinanlegar frumkomnar INI stökkbreytingar í upphafi og HIV-1 RNA í plasma á degi 8 sem þurfti að meta.			
^a Þ.m.t. frumkomnar stökkbreytingar IN-ónæmis, N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
^b Afleiddar stökkbreytingar úr G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Hjá sjúklingum án greindrar frumstökkbreytingar í upphafi (N=60) (þ.e. RAL/EVG ekki hluti af meðferðinni sem var að bregðast) hafði veirum fækkað um 1,63 $\log_{10}$ á degi 8.

Að loknum virka fasanum með einu lyfi fengu einstaklingar tækifæri til að ná aftur kjörmeðferðaráætlun þegar slíkt var hægt. Heildarsvörunartíðni eftir 24 vikna meðferð, 69% (126/183) hélst almennt við 48 vikna meðferð með 116/183 (63%) sjúklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml (ITT-E, yfirlitsreiknirit (snapshot)). Þegar útilokaðir eru sjúklingar sem hættu meðferð vegna skorts á verkun og þeir sem viku verulega frá rannsóknaráætlun (rangir skammtar af dolutegraviri, inntaka

óleyfilegra lyfja), þ.e.a.s. hjá þýðinu sem nær veirufraðilegri niðurstöðu (VO-þýði) er samsvarandi heildarsvörunartíðni 75% (120/161, vika 24) og 69% (111/160, vika 48).

Svörunin var minni þegar Q148-stökkbreytingin var til staðar í upphafi og einkum ef ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar voru til staðar, tafla 10. Heildarnæmisskor (Overall susceptibility score, OSS) kjörbakgrunnsmeðferðarinnar (Optimised background regimen, OBR) var hvorki tengt svörun í viku 24 né viku 48.

Tafla 10 Svörun miðað við ónáemi í upphafi, VIKING-3. VO-þýði (HIV-1-RNA <50 eintök/ml, yfirlitsreiknirit (snapshot))

	Vika 24 (N=161)					Vika 48 (N=160)
IN-stökkbreytingarhópur	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Alls	Alls
Engin frumkomin IN-stökkbreyting ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Frumkomin stökkbreyting önnur en Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 afleidd stökkbreyting ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Eingöngu INI-ónæmi, skv. sögu eða staðfest með svipgerð. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: samsett arfgerðar- og svipgerðarónæmi (Monogram Biosciences Net Assessment)						

Miðgildi breytingar á CD4+ T-frumufjölda frá upphafi fyrir VIKING-3 samkvæmt upplýsingum úr mælingum var 61 fruma/mm³ í viku 24 og 110 frumur/mm³ í viku 48.

Í tvíblindu VIKING-4-rannsókninni með samanburði við lyfleysu (ING116529) var 30 HIV-1-smituðum fullorðnum, með reynslu af notkun retróveirulyfja og frumkomið arfgerðarónæmi fyrir integrasahemlum við skimun, slembiraðað á annaðhvort dolutegravir 50 mg filmuhúðaðar töflur tvisvar á dag eða lyfleysu, ásamt yfirstandandi meðferð og sem var að bregðast, í 7 daga, fylgt eftir með opnum fasa þar sem allir fengu dolutegravir. Í upphafi var miðgildi aldurs sjúklinga 49 ár, 20% voru konur, 58% voru ekki hvítir og 23% einnig með lifrabólgu B og/eða C. Miðgildi CD4+ var í upphafi 160 frumur/mm³, miðgildi lengdar fyrri retróveirulyfjameðferðar var 13 ár og 63% voru í CDC-flokki C. Þátttakendur sýndu fjölflokkaónæmi gegn retróveirulyfjum í upphafi: 80% voru með ≥ 2 NRTI, 73% ≥ 1 NNRTI og 67% ≥ 2 PI meiriháttar stökkbreytingar; 83% voru með veiru sem ekki var R5. Sextán af 30 einstaklingum (53%) voru í upphafi með Q148-veiru. Aðalendapunkturinn á degi 8 sýndi yfirburði dolutegravirs 50 mg filmuhúðaðra taflna tvisvar á dag miðað við lyfleysu, með -1,2 log₁₀ eintök/ml (95% CI -1,5 - -0,8 log₁₀ eintök/ml, p<0,001) sem aðlagðan meðalmeðferðarmun fyrir breytinguna frá upphafsgildi, fyrir HIV-1-RNA í plasma. Svörun á degi 8 í þessari samanburðarrannsókn með lyfleysu var sambærileg við það sem kom fram í VIKING-3 (ekki með samanburði við lyfleysu), m.a. samkvæmt flokkum integrasaónæmis í upphafi. Í viku 48 voru 12/30 (40%) einstaklingar með HIV-1-RNA <50 eintök/ml (ITT-E, yfirlitsreiknirit (snapshot)).

Í sameiginlegri greiningu á VIKING-3 og VIKING-4 (n=186, VO-þýði), var hlutfall einstaklinga með HIV-RNA <50 eintök/ml í viku 48 123/186 (66%). Hlutfall einstaklinga með HIV-RNA <50 eintök/ml var 96/126 (76%) fyrir engar Q148-stökkbreytingar, 22/41 (54%) fyrir Q148 + 1 og 5/19 (26%) fyrir Q148 + ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar.

Börn

Í yfirstandandi 48 vikna, fjölsetra, opinni I./II. stigs rannsókn (P1093/ING112578) var lagt mat á

lyfjahvarfabreytur, öryggi, þol og verkun dolutegravirs eftir gjöf einu sinni á dag, í samsettum meðferðum hjá HIV-1-smituðum ungbörnum, börnum og unglingum ≥ 4 vikna til < 18 ára sem flest höfðu fengið meðferð áður.

Verkunarniðurstöðurnar (tafla 11) taka til þátttakenda sem fengu ráðlagða skammta af dreifitöflum eða filmuhúðuðum töflum einu sinni á dag.

Tafla 11 Veiruhamlandi og ónæmisfræðileg áhrif í viku 24 og viku 48 hjá börnum

	Vika 24 N=75		Vika 48 N=66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Hlutfall þátttakenda með HIV RNA < 50 eintök/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Hlutfall þátttakenda með HIV RNA < 400 eintök/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Miðgildi (n)	(Q1, Q3)	Miðgildi (n)	(Q1, Q3)
Breytingar miðað við upphafsgildi á CD4+ frumutalningu (frumur/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Breytingar miðað við upphafsgildi á prósentugildi CD4+	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3 = Fyrsti og þriðji ársfjórðungur.				
^a Niðurstöður < 200 eintök/ml úr HIV-1 RNA prófunum með lægri magngreiningarmörk 200 eintök/ml voru skertar (censored) í > 50 eintök/ml í þessari greiningu				
^b Yfirlitsreiknirit (snapshot) var notað við greiningarnar				

Integrasahemilsútskiptingin G118R kom fram hjá 5/36 þátttakendum sem fengu veirufraðilegan brest. Af þessum fimm höfðu 4 þátttakendur viðbótarútskiptingar tengdar integrasa sem hér segir: L74M, E138E/K, E92E/Q og T66I. Hjá fjórum af 5 þátttakendum sem voru með G118R lágu upplýsingar um svipgerð fyrir. Margfeldi breytinga (FC) fyrir dolutegravir (margfeldi breytinga samanborið við veiru af villigerð) hjá þessum fjórum þátttakendum var á bilinu 6 til 25 falt.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Tivicay hjá HIV-smituðum börnum á aldrinum 4 vikna til yngri en 6 ára (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Engin gögn eru fyrirliggjandi um notkun dolutegravir auk lamivudins sem tveggja lyfja meðferðaráætlun hjá börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf dolutegravirs eru svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og HIV-smituðum. Breytileiki á lyfjahvörfum dolutegravirs er lítill til miðlungs mikill. Í I. stigs rannsóknum á heilbrigðum einstaklingum, var CVb% fyrir AUC og C_{max} á milli einstaklinga á bilinu frá ~20 til 40% og C_t frá 30 til 65% í rannsóknunum. Breytileiki á lyfjahvörfum dolutegravirs á milli einstaklinga var meiri hjá HIV-smituðum einstaklingum en hjá heilbrigðum einstaklingum. Breytileiki hjá hverjum einstaklingi (CVw%) er minni en breytileiki á milli einstaklinga.

Aðgengi dreifitaflna og filmuhúðaðra taflna er ekki það sama. Hlutfallslegt aðgengi dreifitaflna er u.þ.b. 1,6-falt meira en fyrir filmuhúðaðar töflur. Þannig að útsetning við gjöf 30 mg af dolutegraviri gefið sem sex 5 mg dreifitöflur er svipuð og eftir 50 mg skammt af dolutegraviri gefið sem filmuhúðuð tafla. Á sama hátt er útsetning við 25 mg skammt gefið sem fimm 5 mg dreifitöflur sambærileg útsetningu við 40 mg skammt af dolutegraviri gefið sem fjórar 10 mg filmuhúðaðar töflur.

Frásog

Dolutegravir frásogast hratt eftir inntöku. Miðgildi T_{max} er 1 til 3 klst. eftir töku, fyrir filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur.

Fæða eykur umfang og hægir á frásogi dolutegravirs. Aðgengi dolutegravirs ræðst af samsetningu fæðunnar: lágt fituinnihald eykur $AUC_{(0-\infty)}$ um 33%, C_{max} um 46%, og lengir T_{max} í 3 klst., miðlungi mikið fituinnihald eykur $AUC_{(0-\infty)}$ um 41%, C_{max} um 52% og lengir T_{max} í 4 klst. og fiturík málið eykur $AUC_{(0-\infty)}$ um 66%, C_{max} um 67% og lengir T_{max} í 5 klst., úr 2 klst. við töku á fastandi maga fyrir filmuhúðaðar töflur. Þessi hækkun getur haft klíniska þýðingu ef ákveðnar tegundir ónæmis gegn integrasaflokknum eru til staðar. Því er til öryggis mælt með því að sjúklingar með HIV og ónæmi fyrir integrasaflokki taki Tivicay með mat (sjá kafla 4.2). Engar sérstakar rannsóknir á áhrif fæðu á dreifitöflur hafa verið gerðar. Byggt á upplýsingum um aðgengi er hins vegar ekki gert ráð fyrir meiri áhrifum fæðu en fyrir filmuhúðaðar töflur.

Nýting dolutegravirs hefur ekki verið metin.

Dreifing

Samkvæmt *in vitro* gögnum er próteinbinding dolutegravirs í plasma hjá mönnum mikil (>99%). Dreifingarrúmmál er 17 l til 20 l hjá HIV-smituðum sjúklingum, samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Próteinbinding dolutegravirs í plasma er óháð þéttni dolutegravirs. Hlutföll heildargeislavirkni í blóði og geislavirkni tengdri plasmabéttni lyfs í blóði voru að meðaltali á milli 0,441 til 0,535 sem bendir til lágmarkstengsla geislavirkni og blóðfrumubátta. Hlutfall óbundins dolutegravirs í plasma hækkar við lága albúminþéttni í sermi (<35 g/l) eins og kemur fram hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi.

Dolutegravir er til staðar í heila-mænuvökva. Hjá 13 einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður og voru á stöðugri meðferð með dolutegraviri og abacaviri/lamivudini, var þéttni dolutegravirs í heila-mænuvökva að meðaltali 18 ng/ml (svipuð og þéttni óbundins lyfs í plasma og yfir IC50).

Dolutegravir er til staðar í kynfærum kvenna og karla. AUC í legháls- leggangavökva, leghálsvef og leggangavef var við jafnvægi, 6-10% af samsvarandi plasmabéttni. AUC í sæði var 7% og í endaparmsvef 17% af samsvarandi plasmabéttni við jafnvægi.

Umbrot

Umbrot dolutegravirs eru aðallega með samtengingu við glúkúróníð fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti CYP3A. Dolutegravir er aðalefnið sem finnst í blóðrás; brotthvarf óbreytts efnis um nýru er lítið (<1% af skammti). Fimmtíuogþrjú prósent af heildarskammti til inntöku er skilinn út óbreyttur í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta er allt eða að hluta ófrásogað virkt efni eða útskilnaður á glúkúróníðsamtenginu með galli, sem getur brotnað niður og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Þrjátíuogtvö prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út í þvagi, sem eterglúkúróníð dolutegravirs (18,9% af heildarskammti), N-alkýlsvipt umbrotsefni (3,6% af heildarskammti) og umbrotsefni myndað með oxun við benzáylkolefnið (3,0% af heildarskammti).

Milliverkanir lyfja

In vitro sýndi dolutegravir engin eða lítil bein hindrandi áhrif ($IC_{50} > 50 \mu M$) á cytókróm P₄₅₀ ensímin (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, úridín tvífosfat glúkúrónósýl transferasa (UGT)1A1 eða UGT2B7, eða flutningspróteinin Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eða MRP4. *In vitro* virkjaði dolutegravir ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Samkvæmt þessum upplýsingum er ekki búist við að dolutegravir hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða flutningspróteina (sjá kafla 4.5).

In vitro var dolutegravir ekki hvarfefni OATP 1B1, OATP 1B3 eða OCT 1 hjá mönnum.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími dolutegravirs er u.þ.b. 14 klst. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) er u.þ.b. 1 l/klst. hjá HIV-smituðum sjúklingum samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum.

Línulegt/ólínulegt samband

Línulegt samband lyfjahvarfa dolutegravirs er háð skammti og lyfjaformi. Eftir inntöku filmuhúðaðra taflna eru lyfjahvörf dolutegravirs almennt ekki línuleg, útsetning í plasma eykst minna en í hlutfalli við skammta frá 2 til 100 mg; aukning í útsetningu fyrir dolutegraviri virðist hins vegar vera í hlutfalli við skammtahækkun á bilinu frá 25 mg til 50 mg fyrir filmuhúðuðu töflurnar. Við gjöf 50 mg filmuhúðaðrar töflu tvisvar á dag u.þ.b. tvöfaldaðist útsetningin á 24 klst. miðað við gjöf 50 mg filmuhúðaðrar töflu einu sinni á dag.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í slembaðri rannsókn með mismunandi skömmtum hjá HIV-1-smituðum einstaklingum með dolutegraviri einlyfjameðferð (ING111521) kom fram hröð og skammtaháð veiruhamlandi verkun. Meðalskerðing á HIV-1-RNA var $2,5 \log_{10}$ á degi 11 fyrir 50 mg af filmuhúðuðum töflum. Þessi veiruhamlandi svörun hélst í 3-4 daga eftir töku síðasta skammts hjá hópnum sem fékk 50 mg filmuhúðaða töflu.

Lyfjahvarfa-/lyfhrifalíkon með sameinuðum upplýsingum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með integrasaónæmi benda til að aukning skammta úr 50 mg filmuhúðaðri töflu tvisvar á dag í 100 mg filmuhúðaða töflu tvisvar á dag geti aukið virkni dolutegravirs hjá sjúklingum með integrasaónæmi og takmarkaða meðferðarmöguleika vegna langt gengins fjölflokkaónæmis. Áætlað var að hlutfall þeirra sem svara (HIV-1-RNA <50 eintök/ml) hækkaði í u.þ.b. 4-18% hjá einstaklingum með Q148 + ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar frá G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Þótt niðurstöður samkvæmt þessum líkönum hafi ekki verið staðfestar í klínískum rannsóknum má íhuga þennan stóra skammt þegar Q148 + ≥ 2 afleiddar stökkbreytingar frá G140A/C/S, E138A/K/T, L74I eru til staðar hjá sjúklingum með takmarkaða heildarmeðferðarmöguleika vegna langt gengins fjölflokkaónæmis. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um öryggi eða verkun 100 mg filmuhúðaðrar töflu tvisvar á dag. Meðferð með atazanaviri samhliða eykur verulega útsetningu fyrir dolutegraviri og skal ekki notuð með þessum stóra skammti þar sem ekki hefur verið sýnt fram á öryggi þeirrar útsetningar fyrir dolutegraviri sem þannig fæst.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahvörf dolutegravir dreifitaflna og filmuhúðaðra taflna við gjöf einu sinni á dag hjá HIV-1 sýktum ungbörnum, börnum og unglingum á aldrinum ≥ 4 vikna til < 18 ára voru metin í tveimur yfirstandandi rannsóknum (P1093/ING112578 og ODYSSEY/201296). Yfirlit yfir útsetningu í plasma sem líkt er eftir við jafnvægi, við lyfjagjöf einu sinni á dag sem byggist á þyngd er í töflu 12.

Tafla 12 Yfirlit yfir lyfjahvarfabreytur dolutegravirs sem líkt er eftir við lyfjagjöf einu sinni á dag sem byggist á þyngd hjá HIV-1 smituðum börnum

Þyngdarbil (kg)	Lyfjaform dolutegravirs ^a	Skammtur einu sinni á dag (mg)	Lyfjahvarfabreytur margfeldismeðaltal (90%CV)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 klst.} (µg*klst./ml)	C _{24 klst.} (ng/ml)
3 til <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1.070 (247; 3.830)
6 til <10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1.240 (257; 4.580)
6 til <10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4.150)
10 til <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3.340)
14 til <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3.780)
	FHT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4.260)
20 til <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3.960)
	FHT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1.080 (178; 4.690)
25 til <30	FHT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4.250)
30 til <35	FHT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4.020)
≥35	FHT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3.310)
Takmark: Margfeldismeðaltal				46 (37-134)	995 (697-2.260)
DT=dreifitafla FHT=filmuhúðuð tafla a. Aðgengi dolutegravirs dreifitaflna er ~1,6-falt samanborið við dolutegravir filmuhúðaðar töflur. b.<6 mánaða c.≥6 mánaða					

Yfirlit yfir útsetningu í plasma sem líkt er eftir við jafnvægi, við lyfjagjöf tvisvar á dag sem byggist á þyngd er í töflu 13. Öfugt við lyfjagjöf einu sinni á dag (sem líkt er eftir) hafa upplýsingar fyrir lyfjagjöf tvisvar á dag ekki verið staðfestar í klínískum rannsóknum.

Tafla 13 Yfirlit yfir lyfjahvarfabreytur dolutegravirs sem líkt er eftir við lyfjagjöf einu sinni á dag sem byggist á þyngd hjá HIV-1 smituðum börnum

Þyngdarbil (kg)	Lyfjaform dolutegravirs ^a	Lyfjagjöf tvisvar á dag (mg)	Lyfjahvarfabreytur margfeldismeðaltal (90%CV)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12 klst.} (µg*klst./ml)	C _{12 klst.} (ng/ml)
6 til <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1.760 (509; 5.330)
6 til <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2.190 (565; 6.960)
10 til <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1.400 (351; 4.480)
14 til <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1.890 (482; 6.070)
	FHT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1.840 (496; 5.650)
20 til <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1.690 (455; 5.360)
	FHT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2.040 (567; 6.250)
25 til <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1.580 (414; 4.930)
	FHT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1.910 (530; 5.760)
30 til <35	FHT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1.770 (494; 5.400)
≥35	FHT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1.470 (425; 4.400)
DT=dreifitafla FCT=filmuhúðuð tafla a. Aðgengi dolutegravirs dreifitaflna er ~1,6-falt samanborið við dolutegravir filmuhúðaðar töflur. b. <6 mánaða c. ≥6 mánaða					

Aldraðir

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum dolutegravirs með notkun gagna frá HIV-1-smituðum fullorðnum hafði aldur engin áhrif af klínískri þýðingu á útsetningu fyrir dolutegraviri.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf hjá einstaklingum >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Úthreinsun óbreytts virks efnis um nýru skiptir litlu máli fyrir brotthvarf dolutegravirs. Rannsókn á lyfjahvörfum staks 50 mg skammts af dolutegravir filmuhúðuðum töflum var gerð hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (CL_{cr} <30 ml/mín) sem paraðir voru við heilbrigða

einstaklinga. Útsetning fyrir dolutegraviri minnkaði um u.þ.b. 40% hjá einstaklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Verkunarháttur skerðingarinnar er ekki þekktur. Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Notkun Tivicay hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum í skilun.

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot og brotthvarf dolutegravirs fara aðallega fram í lifur. Stakur skammtur af 50 mg dolutegravir filmuhúðuðum töflum var gefinn 8 einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur B) sem paraðir voru við 8 fullorðna heilbrigða einstaklinga til samanburðar. Þó heildarþéttni dolutegravirs í plasma væri svipuð reyndist útsetning fyrir óbundnu dolutegraviri 1,5-2 falt meiri hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigðu einstaklingana. Skammtaaðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Áhrif alvarlegrar skerðingar á lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf Tivicay hafa ekki verið rannsökuð.

Fjölbreytileiki tengdur lyfjaumbrotsensímum

Engar vísbendingar eru um að algengur fjölbreytileiki tengdur lyfjaumbrotsensímum valdi breytingum á lyfjahlvörfum dolutegravirs, sem hafa klíniska þýðingu. Í safngreiningu með lyfjaerfðafræðilegum sýnum sem safnað var úr klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum, voru einstaklingar með arfgerðir UGT1A1 (n=7) sem tengjast slökum dolutegravir umbrotum með 32% minni úthreinsun dolutegravirs og 46% hærri AUC samanborið við einstaklinga með arfgerðir sem tengjast eðlilegum umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 (n=41).

Kyn

Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum úr safni gagna um lyfjahlvörf úr rannsóknum á stigum IIb og III hjá fullorðnum komu engin áhrif tengd kyni fram á útsetningu fyrir dolutegraviri er höfðu klíniska þýðingu.

Kynþáttur

Í þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum úr safni gagna um lyfjahlvörf úr rannsóknum á stigum IIb og III hjá fullorðnum komu engin áhrif tengd kynþætti fram á útsetningu fyrir dolutegraviri er höfðu klíniska þýðingu. Lyfjahlvörf dolutegravirs eftir stakan skammt til inntöku virðast svipuð hjá japönskum einstaklingum og þau sem komu fram hjá einstaklingum á Vesturlöndum (Bandaríkin).

Samhliða sýking af lifrabólgu B eða C

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum benti til að samhliða sýking af lifrabólguveiru C hefði engin áhrif af klínískri þýðingu á útsetningu fyrir dolutegraviri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um einstaklinga sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dolutegravir hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í prófunum *in vitro* á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*. Dolutegravir var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum hjá músum og rottum.

Dolutegravir hafði hvorki áhrif á frjósemi karl- eða kvenrotta í skömmtum allt að 1.000 mg/kg/dag, hæsti skammtur sem prófaður var (24 föld útsetning við gjöf tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC).

Samkvæmt rannsóknum á eiturverkun á æxlun hjá dýrum hefur verið sýnt fram á að dolutegravir fari yfir fylgju.

Gjöf dolutegravirs til inntöku hjá rottum með fangi, í skömmtum allt að 1.000 mg/kg á dag frá degi 6 til 17 á meðgöngu, hafði ekki eiturverkanir á meðgöngu, eiturverkanir á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (27 föld útsetning við gjöf tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC). Í rannsókn á rottum sem gerð var á þroska fyrir og eftir fæðingu kom minnkuð þyngd afkvæma í ljós á

mjólkurtímabili við skammta sem hafa eiturverkun hjá móður (u.þ.b. 27 föld útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum).

Gjöf dolutegravirs til inntöku hjá kaninum með fangi, í skömmtum allt að 1.000 mg/kg á dag, frá degi 6 til 18 á meðgöngu, hafði ekki eiturverkanir á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (0,40 föld útsetning við gjöf tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC). Eiturverkanir á móður (minni neysla fæðu, litlar/engar hægðir/þvag, skert þyngdaraukning) komu fram hjá kaninum við 1.000 mg/kg (0,40 föld útsetning við gjöf tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC).

Í rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum olli dolutegravir 75 mg/kg/dag dauða hjá rottum a spena. Við meðferð á spenatímabilinu var meðalþyngdaraukning minni hjá þessum hóp og minnkunin var viðvarandi alla rannsóknina hjá kvendýrum eftir spenatímabilið. Altæk útsetning fyrir dolutegraviri við þennan skammt (byggt á AUC) var ~17 til 20 falt hærri en hjá mönnum við ráðlagða útsetningu hjá börnum. Ekki var um að ræða önnur marklíffæri hjá ungum rottum en hjá fullorðnum rottum. Í NOAEL skammtinum, 2 mg/kg/dag, voru AUC gildi hjá ungum rottum á degi 13 eftir fæðingu ~3 til 6 falt hærri en hjá börnum sem vógu 3 til < 10 kg (á aldrinum 4 vikna til > 6 mánaða).

Áhrif daglegrar meðferðar í langan tíma með stórum skömmtum af dolutegraviri hafa verið metin í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta til inntöku hjá rottum (allt að 26 vikur) og hjá öpum (allt að 38 vikur). Helstu áhrif dolutegravirs voru óþol eða erting í meltingarvegi hjá rottum við skammta sem gáfu altæka útsetningu sem var 21 föld útsetning við gjöf tvisvar á dag hjá mönnum miðað við AUC og 0,82 föld hjá öpum. Vegna óþols í meltingarvegi sem talið er vera vegna staðbundinnar gjafar virks efnis eru mælikvarðarnir mg/kg eða mg/m² viðeigandi til að meta öryggismörk fyrir þessar eiturverkanir. Óþol í meltingarvegi kom fram hjá öpum við skammt sem jafngildir 15 földum skammti hjá mönnum í mg/kg (miðað við 50 kg mann) og 5 földum skammti hjá mönnum í mg/m² tvisvar á dag.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Mannitól (E421)
Örkristallaður sellulósi
Póvídón
Natríumsterkjuglýkólat
Kísiltvíoxíðkvoða og örkristallaður sellulósi
Krospóvídón
Natríumsterýlfúmarat
Kalsíumsúlfat tvíhýdrat
Súkralósi
Jarðarberjabragðefni

Töfluhúð

Títantvíoxíð (E171)
Hýprómellósi
Makrógól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkhylið. Ekki gleypa þurrkhylið. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

6.5 Gerð fláts og innihald

HDPE glös, lokað með pólýprópýlen skrúftöppum með barnaöryggi, með pólýetýlen hitainnsiglislagi. Glösin innihalda 60 dreifitöflur og þurrkhyli.

Skammtaglas og munngjafarsprauta, bæði úr pólýprópýleni með kvörðunarmerkjum, fylgja með pakkingunni. Stimpill sprautunnar er gerður úr HDPE.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Alhliða leiðbeiningar um hvernig leysa á töfluna upp er að finna í fylgiseðlinum (sjá Notkunarleiðbeiningar í skrefum).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/892/007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. janúar 2014
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 21. september 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Filmuhúðaðar töflur:

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

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

5 mg dreifitöflur:

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA 10 mg filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravínatríum sem jafngildir 10 mg af dolutegraviri

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkhylikið. Ekki gleypa þurrkhylikið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tivicay 10 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIDI Á GLAS 10 mg filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravírnatríum sem jafngildir 10 mg af dolutegraviri

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkhylikið. Ekki gleypa þurrkhylikið.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA 25 mg filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Tivicay 25 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravirnatríum sem jafngildir 25 mg af dolutegraviri

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tivicay 25 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIDI Á GLAS 25 mg filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Tivicay 25 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravirnatrium sem jafngildir 25 mg af dolutegraviri

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA 50 mg filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Tivicay 50 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravirnatrium sem jafngildir 50 mg af dolutegraviri

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

tivicay 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MIDI Á GLAS 50 mg filmuhúðaðar töflur****1. HEITI LYFS**

Tivicay 50 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravirnatrium sem jafngildir 50 mg af dolutegraviri

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

ViiV Healthcare BV

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA 5 mg dreifitöflur****1. HEITI LYFS**

Tivicay 5 mg dreifitöflur
dolutegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur dolutegravirnatrium sem jafngildir 5 mg af dolutegraviri

3. HJÁLPAEFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 dreifitöflur

Pakkningin inniheldur skammtastaup og munngjafarsprautu

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað.
Ekki fjarlægja þurrkhylið. Ekki gleypa þurrkhylið.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/892/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

tivicay 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**MÍÐI Á GLAS 5 mg dreifitöflur****1. HEITI LYFS**

Tivicay 5 mg dreifitöflur
dolutegravir

2. VIRK(T) EFNI

Hver dreifitafla inniheldur dolutegravirnatrium sem jafngildir 5 mg af dolutegraviri

3. HJÁLPAFENI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 dreifitöflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
Geymið glasið vel lokað.
Ekki fjarlægja þurrkhylið. Ekki gleypa þurrkhylið.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/892/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI****17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI****18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur

Tivicay 25 mg filmuhúðaðar töflur

Tivicay 50 mg filmuhúðaðar töflur

dolutegravir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið fyrir þig (eða barnið ef það er sjúklingurinn). Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig (eða barnið ef það er sjúklingurinn). Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tivicay og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Tivicay
3. Hvernig nota á Tivicay
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Tivicay
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Tivicay og við hverju það er notað

Tivicay inniheldur virka efnið dolutegravir. Dolutegravir tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast integrasahemlar.

Tivicay er notað við **HIV-sýkingu** hjá fullorðnum, unglingum og börnum a.m.k. 6 ára eða eldri og eru a.m.k. 14 kg að þyngd.

Tivicay lækna ekki HIV-sýkingu. Það fækkar veirunum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Þannig fjölga CD4-frumum í blóði. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem gegna mikilvægu hlutverki við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Tivicay á sama hátt. Læknirinn fylgist með árangri meðferðarinnar.

Tivicay er alltaf notað ásamt öðrum retróveirulyfjum (*samsett meðferð*). Til að ná stjórn á HIV-sýkingunni og koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni verður þú að halda áfram að taka öll lyfin, nema læknirinn segi þér að hætta að nota einhver þeirra.

2. Áður en byrjað er að nota Tivicay

Ekki má nota Tivicay:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dolutegraviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef annað lyf sem kallast fampridin er notað (einnig þekkt sem dalfampridin; notað við MS-sjúkdómi).

→ Láttu lækinn vita ef þú heldur að þetta eigi við.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem nota lyf við HIV-sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta reynst alvarlegir. Þetta eru m.a.:

- einkenni sýkingar og bólgu
- liðverkir, stirðleiki og beinvandamál

Þú þarft að þekkja þau einkenni sem fylgjast þarf með meðan Tivicay er notað.

→ **Lesið upplýsingarnar í kafla 4 í fylgiseðlinum.**

Börn

Ekki gefa lyfið börnum sem eru yngri en 6 ára, innan við 14 kg eða með HIV-sýkingu sem er ónæm fyrir öðrum lyfjum sem eru svipuð Tivicay. Notkun Tivicay filmuhúðaðra taflna hjá börnum yngri en 6 ára eða sem vega minna en 14 kg hefur ekki enn verið rannsökuð.

Börn verða að **mæta í skipulagðar læknisheimsóknir** (sjá „Notkun handa börnum og unglingum“ í kafla 3 fyrir frekari upplýsingar).

Notkun annarra lyfja samhliða Tivicay

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki taka Tivicay með eftirfarandi lyfi:

- fampridini (einnig þekkt sem dalfampridin), notað við **MS-sjúkdómi**

Nokkur lyf geta haft áhrif á hvernig Tivicay verkar eða aukið líkur á aukaverkunum. Tivicay getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka.

Láttu lækinn vita ef eftirfarandi lyf eru notuð:

- metformin, við **sykursýki**
- **sýrubindandi** lyf, við **meltingartruflunum** og **brjóstsviða**. **Ekki taka sýrubindandi lyf** 6 klst. áður en þú tekur Tivicay eða fyrr en a.m.k. 2 klst. eftir að þú tekur það. (Sjá einnig kafla 3)
- bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum. **Ef þú tekur Tivicay með mat** getur þú tekið bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Tivicay. **Ef þú tekur Tivicay ekki með mat skaltu ekki taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum** 6 klst. áður en þú tekur Tivicay og ekki fyrr en a.m.k. 2 klst. eftir að þú tekur það (sjá einnig kafla 3)
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eða tipranavir/ritonavir, við **HIV-sýkingu**
- rifampicin, við berklum og öðrum **bakteríusýkingum**
- fenytoin og fenobarbital, við **flogaveiki**
- oxkarbazepin og karbamazepin, við **flogaveiki** eða **geðhvarfasjúkdómi**
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), náttúruleyfið við **þunglyndi**

→ **Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita** ef þú (eða barnið) notar eitthvert þessara lyfja.

Læknirinn getur ákveðið að aðlaga skammtinn eða að þörf sé á viðbótareftirliti.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Ræddu við lækinn** um áhættu og ávinning af notkun Tivicay.

Láttu lækinn strax vita ef þú verður þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð. Læknirinn endurskoðar meðferðina. Ekki hætta að nota Tivicay án þess að tala við lækinn þar sem það gæti skaðað þig eða fóstrið.

Brjóstagið

Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Lítið magn af innihaldsefni Tivicay getur borist í brjóstamjólk.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er**.

Akstur og notkun véla

Tivicay getur valdið sundli og haft aðrar aukaverkanir sem geta skert árvekni.

→ **Ekki aka eða nota vélar** nema þú sért viss um að þetta eigi ekki við um þig.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tivicay

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- **Venjulegur skammtur** er 50 mg einu sinni á dag.
- Ef þú tekur **ákveðin önnur lyf** er skammturinn 50 mg **tvisvar á dag**.
- **Til meðferðar við HIV sem er ónæmt** fyrir öðrum lyfjum svipuðum Tivicay er venjulegur skammtur af Tivicay 50 mg **tvisvar á dag**.

Læknirinn ákveður réttan skammt af Tivicay fyrir þig.

Kyngið töflunni(um) með svolitlum vökva.

Tivicay má taka **með eða án matar**. Þegar Tivicay er tekið tvisvar á dag gæti læknirinn ráðlagt þér að taka það með mat.

Tivicay er einnig fáanlegt sem **dreifitöflur**. Filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur eru ekki það sama og því skaltu **ekki skipta** á milli filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna án þess að ræða fyrst við lækinn.

Notkun handa börnum og unglingum

- Aðlaga þarf **skammt** Tivicay **handa börnum** þegar þau eldast eða þyngjast.
→ Því er mikilvægt að börn **mæti í fyrirhugaðar lækniheimsóknir**.
- Börn og unglingar sem eru a.m.k. 20 kg geta tekið fullorðinsskammt, 50 mg einu sinni á dag eða 25 mg tvisvar á dag. Læknirinn ákveður hvernig á að gefa Tivicay.
- Fyrir börn á aldrinum 6 til 12 ára ákveður læknirinn réttan skammt af Tivicay út frá þyngd barnsins.
- Til að draga úr hættu á köfnun **mega börn ekki gleypa meira en eina töflu í einu**.
- **Ekki skal nota Tivicay handa börnum og unglingum með HIV-sýkingu sem er ónæm** fyrir öðrum lyfjum svipuðum Tivicay.

Sýrubindandi lyf

Sýrubindandi lyf við **meltingartruflunum** og **brjóstsviða** geta hindrað frásog Tivicay í líkamanum og dregið úr virkni þess.

Ekki taka sýrubindandi lyf 6 klst. fyrir töku Tivicay og ekki fyrr en a.m.k. 2 klst. eftir töku þess.

Önnur sýrulækkandi lyf, svo sem ranitidín og ómeprazol má taka á sama tíma og Tivicay.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum varðandi notkun sýrulækkandi lyfja samhliða Tivicay.

Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum

Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum geta hindrað frásog Tivicay í líkamanum og dregið úr virkni þess.

Ef þú tekur Tivicay með mat getur þú tekið bætiefni og fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Tivicay. **Ef þú tekur Tivicay ekki með mat skaltu ekki taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum** 6 klst. áður en þú tekur Tivicay eða að minnsta kosti 2 klst. eftir að þú tekur lyfið.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum varðandi notkun fjölvítamína eða bætiefna sem

innihalda kalsíum, járn eða magnsíum samhliða Tivicay.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef of margar töflur af Tivicay eru teknar. Sýnið umbúðirnar utan af Tivicay ef unnt er.

Ef gleymist að taka Tivicay

Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og það uppgötvast. En ef innan við 4 klst. eru þar til taka á næsta skammt þá á að sleppa skammtinum sem gleymdist og taka þann næsta á venjulegum tíma. Haldið síðan meðferðinni áfram eins og áður.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta að nota Tivicay nema samkvæmt ráðleggingum lækisins

Tivicay á að nota eins lengi og lækinn ráðleggur. Ekki hætta notkuninni nema samkvæmt lækisráði.

Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð

Þau eru sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota Tivicay. Einkenni eru m.a.:

- húðútbrot
 - hár hiti
 - þróttleysi
 - þroti, stundum í andliti eða munni (*ofnæmisbjúgur*), sem veldur öndunarerfiðleikum
 - vöðva- eða liðverkir.
- **Leitaðu strax til læknis.** Læknirinn getur ákveðið að gera rannsóknir á lifur, nýrum eða blóði og gæti sagt þér að hætta að nota Tivicay.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum**:

- höfuðverkur
- niðurgangur
- ógleði.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum**:

- útbrot
- kláði
- uppköst
- magaverkur
- óþægindi í maga
- þyngdaraukning
- svefnleysi
- sundl
- óeðlilegir draumar
- þunglyndi (að finna fyrir miklum leiða og tilgangsleysi)
- kvíði
- þróttleysi
- vindgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma
- hækkuð gildi ensíma sem framleidd eru í vöðvum (kreatínínasi)

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum**:

- lifrabólga
- sjálfsvígstilraunir*
- sjálfsvígshugsanir*
- felmturskast
- liðverkir
- vöðvaverkir

* *einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða.*

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum**:

- lifrabilun (einkenni geta m.a. verið gulnun húðar og augnhvítu eða óvenjulega dökkt þvag)
- hækkun bilírúbíns (próf á lifrarstarfsemi) í blóðinu
- sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða).

→ **Láttu lækninn strax vita** ef þú finnur fyrir geðrænum vandamálum (sjá einnig önnur geðræn vandamál hér ofar).

Tíðni ekki þekkt

Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum:

- kvilli sem veldur því að rauð blóðkorn myndast ekki á réttan hátt (*járnkímfrumublóðleysi*).

Sýkingar og bólga

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) eru með veiklað ónæmiskerfi og því meiri líkur á að þeir fái alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Slíkar sýkingar geta dulist og ekki víst að veiklað ónæmiskerfið greini þær fyrr en meðferð er hafin. Eftir að meðferð er hafin styrkist ónæmiskerfið og getur ráðist gegn sýkingunni, sem getur valdið einkennum sýkingar eða bólgu.

Einkennin eru yfirleitt **hiti** auk einhverra eftirtalinna einkenna:

- höfuðverkur
- magaverkur
- öndunarerfiðleikar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur ónæmiskerfið þegar það styrkist, einnig ráðist gegn heilbrigðum vef (*sjálfsofnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsofnæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að nota lyfið við HIV-sýkingunni. Einkenni geta verið m.a.:

- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (mikið eirðarleysi eða hreyfipörf)
- máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp í átt að búknum.

Ef þú (eða barnið) færð einhver einkenni sýkingar og bólgu eða ef eitthvert ofangreindra einkenna kemur fram:

→ **Láttu lækninn strax vita.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án samráðs við lækninn.

Liðverkir, stirðleiki og beinvandamál

Sumir sem fá samsetta meðferð við HIV fá sjúkdóm sem kallast beindrep. Þessi sjúkdómur drepur hluta af beinvef vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Einstaklingar geta frekar átt þetta á hættu:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir nota einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þeir drekka áfengi

- ef ónæmiskerfið er mjög veiklað
- ef þeir eru of þungir

Einkenni beindreps eru m.a.:

- stirðleiki í liðum
- verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingar

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

→ **Láttu lækinn vita.**

Áhrif á líkamsþyngd, blóðfitu og glúkósa

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og stundum HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun mæla þessar breytingar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tivicay

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP.

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkhylið. Ekki gleypa þurrkhylið. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Tivicay 25 mg og 50 mg filmuhúðaðar töflur

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tivicay inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dolutegravir. Hver tafla inniheldur dolutegravirnatrium sem jafngildir 10 mg, 25 mg eða 50 mg af dolutegraviri.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól (E421), örkristallaður sellulósi, póvídón, natríum sterkju glýkólat, natríum sterýl fúmarat, pólý(vínýlalkóhól) að hluta vatnsrofið, títan tvíoxíð (E171), makrógól, talkúm og í 25 mg og 50 mg töflum er gult járnnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Tivicay og pakkingastærðir

Tivicay 10 mg filmuhúðaðar töflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur merktar með „SV 572“ á annarri hliðinni og „10“ á hinn. Glasið inniheldur þurrkhyli til að draga úr raka. Þegar glasið hefur verið opnað á ekki að fjarlægja þurrkhylið úr glasinu.

Tivicay 25 mg filmuhúðaðar töflur eru fölgular, kringlóttar, tvíkúptar töflur merktar með „SV 572“ á annarri hliðinni og „25“ á hinn.

Tivicay 50 mg filmuhúðaðar töflur eru gular, kringlóttar, tvíkúptar töflur merktar með „SV 572“ á annarri hliðinni og „50“ á hinni.

Filmuhúðuðu töflurnar eru í glösum sem innihalda 30 eða 90 töflur. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar hér á landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

EÐA

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Tivicay 5 mg dreifitöflur dolutegravir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið fyrir þig (eða barnið ef það er sjúklingurinn). Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota fyrir þig (eða barnið ef það er sjúklingurinn). Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Tivicay og við hverju það er notað
 2. Áður en byrjað er að nota Tivicay
 3. Hvernig nota á Tivicay
 4. Hugsanlegar aukaverkanir
 5. Hvernig geyma á Tivicay
 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
- Einnig eru veittar leiðbeiningar í skrefum

1. Upplýsingar um Tivicay og við hverju það er notað

Tivicay inniheldur virka efnið dolutegravir. Dolutegravir tilheyrir flokki retróveirulyfja sem kallast integrasahemlar.

Tivicay er notað við **HIV-sýkingu** hjá fullorðnum, unglingum og börnum að minnsta kosti 4 vikna eða eldri sem vega að minnsta kosti 3 kg.

Tivicay lækna ekki HIV-sýkingu. Það fækkar veirunum í líkamanum og heldur fjölda þeirra niðri. Þannig fjölga CD4-frumum í blóði. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem gegna mikilvægu hlutverki við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Tivicay á sama hátt. Læknirinn fylgist með árangri meðferðarinnar.

Tivicay er alltaf notað ásamt öðrum retróveirulyfjum (*samsett meðferð*). Til að ná stjórn á HIV-sýkingunni og koma í veg fyrir að sjúkdómurinn versni verður þú að halda áfram að taka öll lyfin, nema læknirinn segi þér að hætta að nota einhver þeirra.

2. Áður en byrjað er að nota Tivicay

Ekki má nota Tivicay:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir dolutegraviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef annað lyf sem kallast fampridin er notað (einnig þekkt sem dalfampridin; notað við MS-sjúkdómi).

→ Láttu lækinn vita ef þú heldur að þetta eigi við.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Fylgist með mikilvægum einkennum

Sumir sem nota lyf við HIV-sýkingu fá aðra sjúkdóma sem geta reynst alvarlegir. Þetta eru m.a.:

- einkenni sýkingar og bólgu

- liðverkir, stirðleiki og beinvandamál
- Þú þarft að þekkja þau einkenni sem fylgjast þarf með meðan Tivicay er notað.
- **Lesið upplýsingarnar í kafla 4 í fylgiseðlinum.**

Börn

Ekki gefa lyfið börnum sem eru yngri en 4 vikna, innan við 3 kg eða með HIV-sýkingu sem er ónæg fyrir öðrum lyfjum sem eru svipuð Tivicay. Notkun Tivicay dreifitaflna hjá börnum yngri en 4 vikna eða sem vega minna en 3 kg hefur ekki enn verið rannsökuð.

Börn verða að **mæta í skipulagðar læknisheimsóknir** (sjá „Notkun handa börnum og unglingum“ í kafla 3 fyrir frekari upplýsingar).

Notkun annarra lyfja samhliða Tivicay

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki taka Tivicay með eftirfarandi lyfi:

- fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin), notað við **MS-sjúkdómi**

Nokkur lyf geta haft áhrif á hvernig Tivicay verkar eða aukið líkur á aukaverkunum. Tivicay getur einnig haft áhrif á hvernig sum önnur lyf verka.

Láttu lækninn vita ef eftirfarandi lyf eru notuð:

- metformin, við **sykursýki**
- **sýrubindandi lyf, við meltingartruflunum og brjóstsviða. Ekki taka sýrubindandi lyf** 6 klst. áður en þú tekur Tivicay eða fyrir en a.m.k. 2 klst. eftir að þú tekur það. (Sjá einnig kafla 3)
- bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum. **Ef þú tekur Tivicay með mat** getur þú tekið bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Tivicay. **Ef þú tekur Tivicay ekki með mat skaltu ekki taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum** 6 klst. áður en þú tekur Tivicay og ekki fyrir en a.m.k. 2 klst. eftir að þú tekur það (sjá einnig kafla 3)
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eða tipranavir/ritonavir, við **HIV-sýkingu**
- rifampicin, við berklum og öðrum **bakteríusýkingum**
- fenytoin og fenobarbital, við **flogaveiki**
- oxkarbazepin og karbamazepin, við **flogaveiki** eða **geðhvarfasjúkdómi**
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), náttúrulyf við **þunglyndi**

→ **Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita** ef eitthvert þessara lyfja er notað. Læknirinn getur ákveðið að aðlaga skammtinn eða að þörf sé á viðbótareftirliti.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Ræddu við lækninn** um áhættu og ávinning af notkun Tivicay.

Láttu lækninn strax vita ef þú verður þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð. Læknirinn endurskoðar meðferðina. Ekki hætta að nota Tivicay án þess að tala við lækninn þar sem það gæti skaðað þig eða fóstrið

Brjóstagið

Ekki er mælt með brjóstagið hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Lítið magn af innihaldsefni Tivicay getur borist í brjóstamjólki.

Ef þú ert með barn á brjósti eða íhugar brjóstagið átt þú að **ræða það við lækninn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Tivicay getur valdið sundli og haft aðrar aukaverkanir sem geta skert árvekni.

→ **Ekki aka eða nota vélar** nema þú sért viss um að þetta eigi ekki við um þig.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Tivicay

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Fullorðnir

- **Venjulegur skammtur fyrir fullorðna** er 30 mg (tekinn sem sex 5 mg dreifitöflur) **einu sinni á dag**.
- Ef þú tekur **ákveðin önnur lyf** er skammturinn 30 mg (tekinn sem sex 5 mg dreifitöflur) **tvisvar á dag**.
- **Til meðferðar við HIV sem er ónæmt** fyrir öðrum lyfjum svipuðum Tivicay er venjulegur skammtur 30 mg (tekinn sem sex 5 mg dreifitöflur) **tvisvar á dag**.

Lækinn mun ákveða réttan skammt af Tivicay fyrir þig.

Börn og unglingar

- Aðlaga þarf **skammt** Tivicay **handa börnum** þegar þau eldast eða þyngjast.
→ Því er mikilvægt að börn **mæti í fyrirhugaðar lækniheimsóknir**.
- Börn og unglingar sem eru a.m.k. 20 kg geta tekið fullorðinsskammt, 30 mg einu sinni á dag eða 15 mg tvisvar á dag. Lækinn mun ákveða hvernig á að gefa Tivicay.
- Fyrir börn sem eru minnst 4 vikna og eldri og vega 3 til 20 kg að þyngd, mun lækinn ákveða réttan skammt af Tivicay út frá þyngd og aldri barnsins.
- Til að draga úr hættu á köfnun **mega börn ekki gleypa meira en eina töflu í einu** ef töflurnar eru gleptar heilar með vatni.
- **Ekki skal nota Tivicay handa börnum og unglingum með HIV-sýkingu sem er ónæm** fyrir öðrum lyfjum svipuðum Tivicay.

Hvernig taka á dreifitöflurnar

- Dreifitöflurnar má leysa upp í drykkjarvatni eða gleypa þær heilar með drykkjarvatni. Þegar þær eru leystar upp ræðst vatnsmagnið af fjölda ávísaðra taflna. Töflurnar þarf að leysa upp að fullu áður en þær eru gleptar.

Sjá sérstakar notkunarleiðbeiningar um hvernig á að leysa upp og gefa töflurnar með skammtastaupinu og munngjafarsprautunni sem fylgja með pakkingunni.

- **Ekki** tyggja, skera eða mylja töflurnar.
- Tivicay má taka **með eða án matar**. Þegar Tivicay er tekið tvisvar á dag gæti lækinn ráðlagt þér að taka það með mat.

Tivicay er einnig fáanlegt sem **filmuhúðaðar töflur**. Filmuhúðaðar töflur og dreifitöflur eru ekki það sama og því skaltu **ekki skipta** á milli filmuhúðaðra taflna og dreifitaflna án þess að ræða fyrst við lækinn.

Sýrubindandi lyf

Sýrubindandi lyf við **meltingartruflunum** og **brjóstsviða** geta hindrað frásog Tivicay í líkamanum og dregið úr virkni þess.

Ekki taka sýrubindandi lyf 6 klst. fyrir töku Tivicay og ekki fyrr en a.m.k. 2 klst. eftir töku þess. Önnur sýrulækkandi lyf, svo sem ranitidín og ómeprazol má taka á sama tíma og Tivicay.

→ Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum varðandi notkun sýrulækkandi lyfja samhliða

Tivicay.

Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum

Bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum geta hindrað frásog Tivicay í líkamanum og dregið úr virkni þess.

Ef þú tekur Tivicay með mat getur þú tekið bætiefni og fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Tivicay. **Ef þú tekur Tivicay ekki með mat skaltu ekki taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum 6 klst. áður en þú tekur Tivicay eða að minnsta kosti 2 klst. eftir að þú tekur lyfið.**

Fáðu nánari ráðleggingar hjá læknum varðandi notkun fjölvítamína eða bætiefna sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum samhliða Tivicay.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef of margar töflur af Tivicay eru teknar. Sýnið umbúðirnar utan af Tivicay ef unnt er.

Ef gleymist að taka Tivicay

Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og það uppgötvast. En ef innan við 4 klst. eru þar til taka á næsta skammt þá á að sleppa skammtinum sem gleymdist og taka þann næsta á venjulegum tíma. Haldið síðan meðferðinni áfram eins og áður.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta að nota Tivicay nema samkvæmt ráðleggingum læknisins

Tivicay á að nota eins lengi og lækinn ráðleggur. Ekki hætta notkuninni nema samkvæmt læknisráði.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð

Þau eru sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota Tivicay. Einkenni eru m.a.:

- húðútbrot
 - hár hiti
 - þróttleysi
 - þroti, stundum í andliti eða munni (*ofnæmisbjúgur*), sem veldur öndunarerfiðleikum
 - vöðva- eða liðverkir.
- **Leitaðu strax til læknis.** Læknirinn getur ákveðið að gera rannsóknir á lifur, nýrum eða blóði og gæti sagt þér að hætta að nota Tivicay.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- höfuðverkur
- niðurgangur
- ógleði.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum:

- útbrot
- kláði
- uppköst
- magaverkur
- óþægindi í maga

- þyngdaraukning
- svefnleysi
- sundl
- óeðlilegir draumar
- þunglyndi (að finna fyrir miklum leiða og tilgangsleysi)
- kvíði
- þróttleysi
- vindgangur
- hækkuð gildi lifrarensíma
- hækkuð gildi ensíma sem framleidd eru í vöðvum (kreatínínasi)

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum**:

- lifrabólga
- sjálfsvígstilraunir*
- sjálfsvígshugsanir*
- felmturskast
- liðverkir
- vöðvaverkir

** einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða.*

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum**:

- lifrabilun (einkenni geta m.a. verið gulnun húðar og augnhvítu eða óvenjulega dökkt þvag)
- hækun bilirúbíns (próf á lifrarstarfsemi) í blóðinu
- sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum sem hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða).

→ **Láttu lækninn strax vita** ef þú finnur fyrir geðrænum vandamálum (sjá einnig önnur geðræn vandamál hér ofar).

Tíðni ekki þekkt

Ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum:

- kvilli sem veldur því að rauð blóðkorn myndast ekki á réttan hátt (*járnkímfrumublóðleysi*).

Sýkingar og bólga

Einstaklingar með langt gengna HIV-sýkingu (alnémi) eru með veiklað ónæmiskerfi og því meiri líkur á að þeir fái alvarlegar sýkingar (*tækifærissýkingar*). Slíkar sýkingar geta dulist og ekki víst að veiklað ónæmiskerfið greini þær fyrr en meðferð er hafin. Eftir að meðferð er hafin styrkist ónæmiskerfið og getur ráðist gegn sýkingunni, sem getur valdið einkennum sýkingar eða bólgu.

Einkennin eru yfirleitt **hiti** auk einhverra eftirtalinna einkenna:

- höfuðverkur
- magaverkur
- öndunarerfiðleikar

Í mjög sjaldgæfum tilvikum getur ónæmiskerfið þegar það styrkist, einnig ráðist gegn heilbrigðum vef (*sjálfsofnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsofnæmissjúkdóma geta komið fram mörgum mánuðum eftir að þú byrjar að nota lyfið við HIV-sýkingunni. Einkenni geta verið m.a.:

- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- ofvirkni (mikið eirðarleysi eða hreyfiþörf)
- máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færist upp í átt að búknum.

Ef þú (eða barnið) færð einhver einkenni sýkingar og bólgu eða ef eitthvert ofangreindra einkenna kemur fram:

→ **Láttu lækinn strax vita.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án samráðs við lækinn.

Liðverkir, stirðleiki og beinvandamál

Sumir sem fá samsetta meðferð við HIV fá sjúkdóm sem kallast beindrep. Þessi sjúkdómur drepur hluta af beinvef vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Einstaklingar geta frekar átt þetta á hættu:

- ef þeir hafa verið í samsettri meðferð í langan tíma
- ef þeir nota einnig bólgueyðandi lyf sem kallast barksterar
- ef þeir drekka áfengi
- ef ónæmiskerfið er mjög veiklað
- ef þeir eru of þungir

Einkenni beindreps eru m.a.:

- stirðleiki í liðum
- verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingar

Ef vart verður við einhver þessara einkenna:

→ **Láttu lækinn vita.**

Áhrif á líkamsþyngd, blóðfitu og glúkósa

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun mæla þessar breytingar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Tivicay

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu á eftir EXP.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vel lokað. Ekki fjarlægja þurrkhylið. Ekki gleypa þurrkhylið. Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Tivicay inniheldur

- Virka innihaldsefnið er dolutegravir. Hver tafla inniheldur dolutegravirnatrium sem jafngildir 5 mg af dolutegraviri.

- Önnur innihaldsefni eru mannitol (E421), örkristallaður sellulósi, póvídón, natríum sterkju glýkólat, kísiltvíoxíðkvoða og örkristallaður sellulósi, krosþóvídón, natríum sterýl fúmarat, kalsíumsúlfat tvíhýdrat, súkralósi, jarðarberjabragðefni, títan tvíoxíð (E171), hýprómellósi og makrógól.

Lýsing á útliti Tivicay og þakningastærðir

Tivicay 5 mg dreifitöflur eru hvítar, kringlóttar, tvíkúptar töflur, merktar með „SV H7S“ á annarri hliðinni og „5“ á hinni. Glasið inniheldur þurrkhyli til að draga úr raka. Þegar glasið hefur verið opnað á ekki að fjarlægja þurrkhylið úr glasinu.

Dreifitöflurnar eru í glösum sem innihalda 60 töflur.

Skammtastaup og munngjafarsprauta fylgja með þakningunni.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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@viiivhealthcare.com

France

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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

VIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viiivhealthcare.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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {mánuður ÁÁÁÁ}.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Notkunarleiðbeiningar í skrefum

Lesið notkunarleiðbeiningarnar áður en lyfjaskammturinn er gefinn.

Fylgið skrefunum, notið hreint drykkjarvatn til að blanda og gefa ungbarni eða barni sem getur ekki gleypst töflurnar.

Mikilvægar upplýsingar

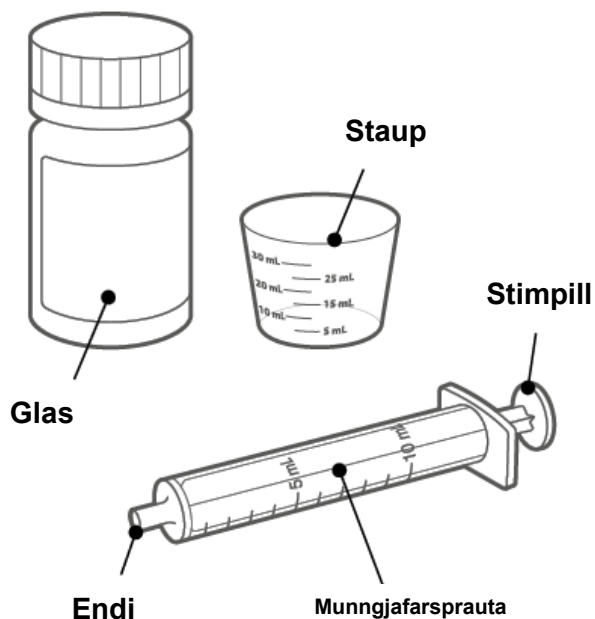
Alltaf skal gefa lyfið nákvæmlega eins og heilbrigðisstarfsmaðurinn hefur mælt fyrir um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá heilbrigðisstarfsmanninum.

Ekki tyggja, skera eða mylja töflurnar.

Ef gleymist að gefa skammt af lyfinu skal gefa lyfið um leið og munað er eftir því. En ef gefa á næsta skammt innan 4 klst. þá á að sleppa skammtinum sem gleymdist og gefa næsta skammt á venjulegum tíma. Haldið meðferðinni síðan áfram eins og áður. Ekki gefa 2 skammta á sama tíma eða gefa meira en læknirinn hefur ávísað.

Ef gefið er of mikið af lyfinu skal tafarlaust leita læknishjálpar.

Ef barnið er fært um og kýs að gleypa töflurnar má sleppa eftirfarandi skrefum.



Pakkningin inniheldur:

- Glas með 60 töflum.
- Skömmtunarsett:
 - **Staup:** notað til að blanda og gefa **börnum** lyfið.
 - **Munnjafarsprauta:** notuð til að gefa **ungbörnum** lyfið.

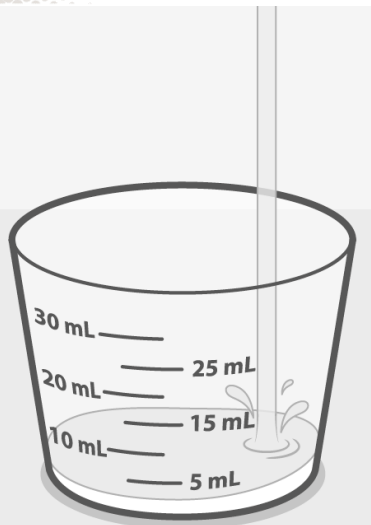
Einnig þarf:

- Hreint drykkjarvatn.

Undirbúningur

1. Hellið vatni

Leiðbeiningar um vatnsmagn						
Fjöldi taflna	1	2	3	4	5	6
Magn af vatni	5 ml			10 ml		

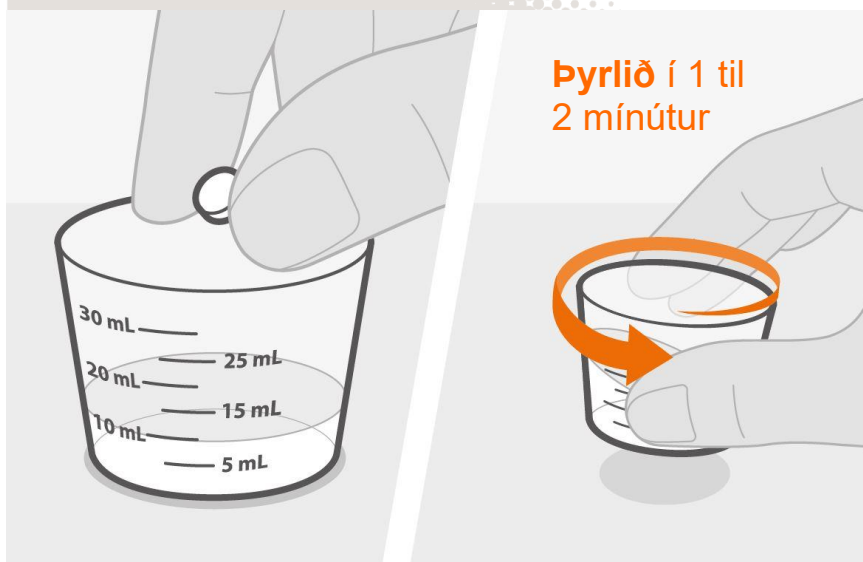


- Hellið hreinu drykkjarvatni í staupið.
Leiðbeiningarnar um vatnsmagnið hér fyrir ofan sýnir það magn vatns sem þarf fyrir ávísaðan skammt.

Notið aðeins drykkjarvatn.

Ekki nota aðra drykki eða mat til að blanda skammtinn.

2. Blandið skammtinn



- Bætið ávísuðum fjölda af töflum í vatnið.
- Þyrlið staupinu varlega í 1 til 2 mínútur til að leysa töflurnar upp. Lyfið verður skýjað. Gætið þess að hella lyfinu ekki niður.
- Athugið hvort lyfið sé tilbúið. Ef hlutar af töflunni eru enn í staupinu þarf að þyrlla því þangað til þeir eru horfnir.

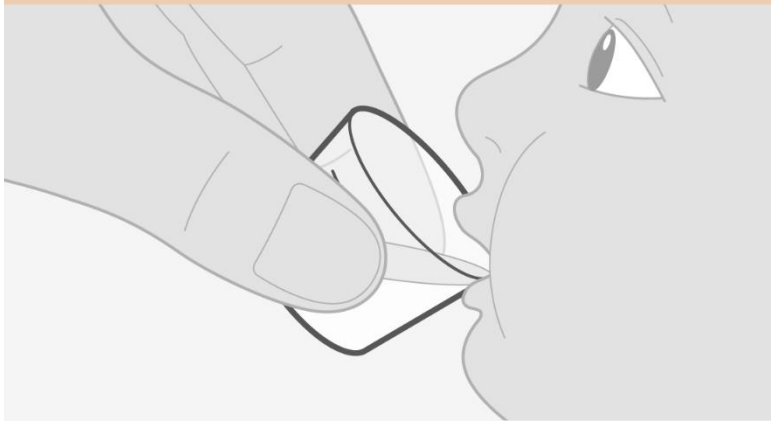
Ef lyf hellist niður þarf að þurrka það upp.
Fleygið afgangnum af blandaða lyfinu og útbúið nýjan skammt.

Lyfjaskammtinn þarf að gefa innan 30 mínútna frá blöndun. Ef meira en 30 mínútur eru liðnar á að fleygja skammtinum og blanda nýjan lyfjaskammt.

Lyfið gefið

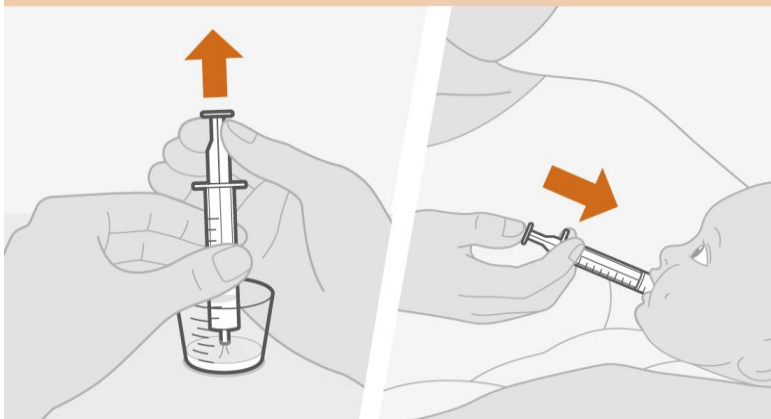
3. Gefið lyfið

Gefið barninu lyfið



- Gangið úr skugga um að barnið sé í uppréttri stöðu. Gefið barninu allt blandaða lyfið.
- Bætið öðrum 5 ml af drykkjarvatni í staupið, þyrlið því og gefið barninu allt magnið.
- Endurtakið ef eitthvað lyf er eftir til að tryggja að barnið fái allan skammtinn.

Gefið ungbarninu lyfið

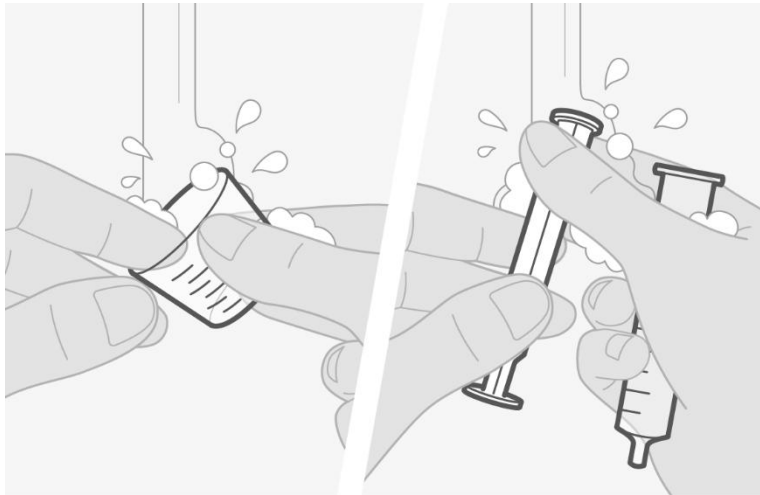


- Dýfið endanum á munngjafarsprautunni ofan í blandaða lyfið og dragið allt lyfið upp í munngjafarsprautuna með því að toga í stimpilinn.
- Leggið endann á munngjafarsprautunni að innanverðri kinn barnsins. Þrýstið stimplinum varlega niður til að gefa skammtinn hægt.
- Bætið öðrum 5 ml af drykkjarvatni í staupið og þyrlið því. Dragið lyfið sem eftir er upp í munngjafarsprautuna og gefið barninu allt magnið.
- Endurtakið ef eitthvað lyf er eftir til að tryggja að barnið fái allan skammtinn.

Gefið barninu tíma til að gleypa lyfið.

Hreinsun

4. Hreinsið skömmtunaráhöldin



- Skolið staupið með vatni.
- Dragið stimpilinn úr munngjafarsprautunni og skolið alla hluta munngjafarsprautunnar með vatni. Leyfið hlutunum að þorna að fullu áður en þeir eru settir aftur saman og geymdir.
- Allir hlutarnir sem notaðir voru þurfa að vera hreinir áður en næsta skammtur er undirbúinn.

Upplýsingar um geymslu

Geymið töflurnar í glasinu. Geymið glasið vel lokað.

Glasið inniheldur þurrkhyli sem hjálpar til við að halda töflunum þurrum. **Ekki** borða þurrkhylið. **Ekki** fjarlægja þurrkhylið.

Geymið öll lyf þar sem börn ná ekki til.

Upplýsingar um förgun

Þegar allar töflurnar í glasinu hafa verið notaðar eða ef þeirra er ekki þörf lengur þarf að farga glasinu, staupinu og munngjafarsprautunni. Fargið þeim samkvæmt leiðbeiningum um förgun heimilissorps.

Nýtt staup og munngjafarsprauta fylgja næstu pakkningu.