

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter  
Tivicay 25 mg filmdragerade tabletter  
Tivicay 50 mg filmdragerade tabletter

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

### Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 10 mg dolutegravir.

### Tivicay 25 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 25 mg dolutegravir.

### Tivicay 50 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELFORM**

Filmdragerad tablett (tablett).

### Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter

Vita, runda, bikonvexa tabletter med diameter cirka 6 mm, präglade med "SV 572" på ena sidan och "10" på andra sidan.

### Tivicay 25 mg filmdragerade tabletter

Ljusgula, runda, bikonvexa tabletter med diameter cirka 7 mm, präglade med "SV 572" på ena sidan och "25" på andra sidan.

### Tivicay 50 mg filmdragerade tabletter

Gula, runda, bikonvexa tabletter med diameter cirka 9 mm, präglade med "SV 572" på ena sidan och "50" på andra sidan.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Tivicay är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder och som väger minst 14 kg.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Tivicay ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

## Dosering

### *Vuxna*

*Patienter med hiv-1-infektion utan dokumenterad eller kliniskt misstänkt resistens mot läkemedel i integrasklassen*

Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg peroralt en gång dagligen.

Dolutegravir ska administreras två gånger dagligen hos den här populationen vid samtidig administrering med vissa läkemedel (t.ex. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin). Se avsnitt 4.5.

*Patienter med hiv-1-infektion med resistens mot läkemedel i integrasklassen (dokumenterad eller kliniskt misstänkt)*

Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen.

I närvaro av dokumenterad resistens som innefattar Q148-mutationen +  $\geq 2$  sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I tyder modellering på att en ökad dos kan övervägas för patienter med begränsade behandlingsalternativ (färre än 2 aktiva substanser) på grund av avancerad resistens mot flera klasser (se avsnitt 5.2)

Beslutet att använda dolutegravir till dessa patienter ska baseras på mönstret av integrashämmarresistens (se avsnitt 5.1).

*Ungdomar från 12 till <18 års ålder som väger minst 20 kg*

Till patienter med hiv-1-infektion och utan resistens mot integrasläkemedel är den rekommenderade dosen av dolutegravir 50 mg en gång dagligen. Alternativt, om det föredras så kan 25 mg administreras två gånger dagligen (se avsnitt 5.2). I närvaro av resistens mot integrashämmare saknas tillräckligt med data för att kunna rekommendera en dos av dolutegravir till ungdomar.

*Barn från 6 till <12 års ålders som väger minst 14 kg*

Vid hiv-1-infektion utan resistens mot integrasklassen bestäms den rekommenderade dosen dolutegravir för barn baserat på barnets vikt (se tabell 1 och avsnitt 5.2).

**Tabell 1 Dosrekommendationer för filmdragerade tabletter för barn**

<b>Kroppsvikt (kg)</b>	<b>Dos</b>
14 till under 20	40 mg en gång dagligen
20 eller mer	50 mg en gång dagligen

Alternativt, om det föredras, kan dosen delas upp i två lika stora doser, där den ena dosen tas på morgonen och den andra på kvällen (se tabell 2 och avsnitt 5.2).

**Tabell 2 Alternativa dosrekommendationer för filmdragerade tabletter för barn**

<b>Kroppsvikt (kg)</b>	<b>Dos</b>
14 till under 20	20 mg två gånger dagligen
20 eller mer	25 mg två gånger dagligen

I närvaro av resistens mot integrashämmare saknas tillräckligt med data för att kunna rekommendera en dos av dolutegravir till barn.

### *Dispergerbara tabletter*

Tivicay finns som filmdragerade tabletter för patienter från 6 års ålder som väger minst 14 kg. Tivicay finns också som dispergerbara tabletter för patienter från 4 veckors ålder som väger minst 3 kg eller för patienter

för vilka filmdragerade tabletter inte är lämpliga. Patienterna kan byta mellan filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter. Biotillgängligheten för filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter är dock inte jämförbar och de kan därför inte bytas ut mot varandra på milligram-till milligram-basis (se avsnitt 5.2). Exempelvis är den rekommenderade vuxendosen av filmdragerade tabletter 50 mg medan den för dispergerbara tabletter är 30 mg. Patienter som byter mellan filmdragerade och dispergerbara tabletter ska följa de specifika doseringsrekommendationerna för respektive formulering.

#### *Missade doser*

Om patienten missar att ta en dos Tivicay ska patienten ta Tivicay så snart som möjligt, om det inte är dags för nästa dos inom 4 timmar. Om nästa dos ska tas inom 4 timmar ska patienten inte ta den missade dosen utan fortsätta efter det vanliga doseringsschemat.

#### *Äldre*

Data om användning av dolutegravir hos patienter från 65 års ålder är begränsade. Det finns inga belägg för att äldre patienter behöver en annan dos än yngre vuxna patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning (CrCl <30 ml/min, ej på dialys). Det finns inga data om patienter som står på dialys, även om några förändringar vad gäller farmakokinetiken inte förväntas hos denna population (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A eller B). Inga data finns tillgängliga för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C); därför ska dolutegravir användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Dolutegravir finns också tillgängligt som dispergerbara tabletter för barn från 4 veckors ålder som väger minst 3 kg. Dock har säkerhet och effekt för dolutegravir för barn yngre än 4 veckor eller med en kroppsvikt under 3 kg ännu inte fastställts. Data vid resistens mot integrashämmare är otillräckliga för att en dolutegravirdos till barn och ungdomar ska kunna rekommenderas. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

### Administreringssätt

#### Oral användning.

Tivicay kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Vid närvaro av resistens mot integrasklassen ska Tivicay helst tas med mat för att öka exponeringen (särskilt hos patienter med Q148-mutationer) (se avsnitt 5.2).

För att minska risken för att sätta i halsen ska patienten inte svälja mer än en tablett i taget och barn som väger från 14 till under 20 kg ska, när det är möjligt, helst ta den dispergerbara tablettformuleringen.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som är substrat för organisk katjontransportör 2 (OCT2), vilket inkluderar, men är inte begränsat till, fampridin (även kallat dalfampridin, se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Integrasklassresistens av särskild angelägenhet

Vid beslut att använda dolutegravir i närvaro av integrasklassresistens ska hänsyn tas till att dolutegravirs aktivitet komprometteras avsevärt för virusstammar som hyser Q148+ $\geq$ 2 sekundära mutationer från

G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (se avsnitt 5.1). Det är osäkert i vilken omfattning dolutegravir ger extra effekt i närvaro av sådan integrasklassresistens (se avsnitt 5.2).

### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner vid behandling med dolutegravir har rapporterats, såsom hudutslag, konstitutionella symtom och ibland organ dysfunktion, däribland allvarliga leverreaktioner. Dolutegravir och andra misstänkta läkemedel bör omedelbart sättas ut vid tecken eller symtom på överkänslighetsreaktion (inklusive, men inte uteslutande, svåra hudutslag eller utslag i kombination med förhöjda leverenzymvärden, feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, ansiktsödem, eosinofili och angioödem). Klinisk status ska kontrolleras, däribland leveraminotransferaser och bilirubin. Om man dröjer med att avbryta behandlingen med dolutegravir eller andra misstänkta aktiva substanser efter en överkänslighetsreaktion kan det leda till en livshotande allergisk reaktion.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-infekterade patienter med allvarlig immunbrist när behandling med antiretroviral kombinationsbehandling (CART) sätts in, kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Sådana reaktioner har vanligen observerats under de första veckorna/månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alla inflammationssymtom ska utredas och behandling sättas in vid behov. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering, dock är tiden till debut varierande och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstarten.

Förhöjda levervärden som överensstämmer med immunreaktiveringssyndrom observerades hos vissa patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion när dolutegravirbehandlingen sattes in. Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion. Särskilda ansträngningar bör göras för att sätta in eller upprätthålla en verksam hepatit B-behandling (i enlighet med behandlingsriktlinjer) när en dolutegravirbaserad behandling sätts in på patienter med samtidig hepatit B-infektion (se avsnitt 4.8).

### Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att dolutegravir och annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer av hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av dessa hiv-associerade sjukdomar.

### Läkemedelsinteraktioner

Faktorer som minskar exponeringen för dolutegravir ska undvikas i närvaro av integrasklassresistens. Detta inkluderar samtidig administrering med läkemedel som minskar exponeringen för dolutegravir (t.ex. magnesium- och aluminiuminnehållande antacida, järn- och kalciumtillskott, multivitaminer och inducerande preparat, etravirin (utan bostrade proteashämmare), tipranavir/ritonavir, rifampicin, johannesört och vissa antiepileptika) (se avsnitt 4.5).

Dolutegravir ökar koncentrationen av metformin. Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll (se avsnitt 4.5). Metformin elimineras renalt och det är därför viktigt att kontrollera njurfunktionen vid samtidig administrering av dolutegravir. Denna kombination kan öka risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (stadium 3a kreatininclearance [CrCl] 45-59 ml/min) och ett försiktigt förhållningssätt rekommenderas. Sänkning av metformindosen bör allvarligt övervägas.

## Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (vilket inkluderar kortikosteroidanvändning, bifosfonater, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression, högre BMI) har fall av osteonekros rapporterats hos patienter med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienterna ska rekommenderas att söka vård om de får ledvärk eller ledsmärter, stela leder eller problem att röra sig.

## Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider och vikt finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

## Lamivudin och dolutegravir

Tvåkomponentsbehandling med dolutegravir 50 mg en gång dagligen och lamivudin 300 mg en gång dagligen har undersökts i två stora randomiserade och blindade studier, GEMINI 1 och GEMINI 2 (se avsnitt 5.1). Denna regim är endast lämplig för behandling av hiv-1-infektion utan känd eller misstänkt resistens mot integrashämmarklassen eller mot lamivudin.

## Hjälpämnen

Tivicay innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra substanser på dolutegravirs farmakokinetik

Alla faktorer som minskar exponeringen för dolutegravir ska undvikas i närvaro av integrasklassresistens.

Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via UGT1A1. Dolutegravir är också substrat för UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp och BCRP; därför kan läkemedel som inducerar dessa enzymer sänka plasmakoncentrationen av dolutegravir och reducera den terapeutiska effekten av dolutegravir (se tabell 3). Samtidig administrering av dolutegravir och andra läkemedel som hämmar dessa enzymer kan därför öka plasmakoncentrationen av dolutegravir (se tabell 3).

Absorptionen av dolutegravir minskas av vissa antacida (se tabell 3).

### Effekter av dolutegravir på farmakokinetiken hos andra substanser

*In vivo* hade dolutegravir inte någon effekt på midazolam, ett CYP3A4-substrat. Baserat på *in vivo* och/eller *in vitro* data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat för några viktigare enzymer eller transportproteiner, såsom CYP3A4, CYP2C9 och P-gp (för mer information se avsnitt 5.2).

*In vitro* hämmade dolutegravir OCT2 (renal organic cation transporter 2) och MATE-1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1). *In vivo* sågs en 10-14 procentig minskning av kreatininclearance (utsöndringsfraktionen är beroende av OCT2- och MATE-1-transport) hos patienterna. *In vivo* kan dolutegravir öka plasmakoncentrationen av läkemedel vars utsöndring är beroende av OCT2 och/eller MATE-1 (t.ex. fampridin (även kallat dalfampridin) och metformin) (se tabell 3).

*In vitro* hämmade dolutegravir de renala upptagstransportörerna, organiska anjonstransportörerna (OAT1) och OAT3. Baserat på avsaknaden av effekt på *in vivo*-farmakokinetik hos OAT-substratet tenofovir är *in*

*in vivo*-hämmning av OAT1 osannolik. Hämmning av OAT3 har inte studerats *in vivo*. Dolutegravir kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel vars utsöndring är beroende av OAT3.

Fastställda och teoretiska interaktioner med vissa antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel redovisas i tabell 3.

#### Interaktionstabell

Interaktioner mellan dolutegravir och samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 3 (ökningar visas med "↑", minskningar med "↓", ingen förändring med "↔", arean under koncentration vs. tid-kurvan som "AUC" och maximal observerad koncentration som " $C_{max}$ ", koncentration vid slutet av doseringsintervall som " $C_{\tau}$ ").

**Tabell 3: Läkemedelsinteraktioner**

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<b>Antivirala medel mot hiv-1</b>		
<i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Etravirin (utan bostrade proteashämmare)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 71 % $C_{max}$ ↓ 52 % $C_{\tau}$ ↓ 88 %  Etravirin↔ (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Etravirin utan bostrade proteashämmare minskade plasmakoncentrationen av dolutegravir. Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av etravirin utan bostrade proteashämmare. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. Dolutegravir ska inte användas tillsammans med etravirin hos INI-resistenta patienter om inte atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir administreras samtidigt (se längre ner i tabellen).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % $C_{max}$ ↑ 7 % $C_{\tau}$ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Ingen dosjustering krävs.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % $C_{max}$ ↓ 12 % $C_{\tau}$ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Ingen dosjustering krävs.
Efavirenz	Dolutegravir↓ AUC ↓ 57 % $C_{max}$ ↓ 39 % $C_{\tau}$ ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historiska kontroller) (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av efavirenz. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. I närvaro av integrasklassresistens ska alternativa kombinationer som inte inkluderar efavirenz övervägas (se avsnitt 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir↓ (Inte studerats, en reduktion i exponering)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av nevirapin. Hos pediatrika

	liknande den som observerats med efavirenz är att förvänta på grund av induktion)	patienter ska den viktbaseade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. I närvaro av integrasklassresistens ska alternativa kombinationer som inte inkluderar nevirapin övervägas (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Proteashämmare</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (historiska kontroller) (hämning av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Ingen dosjustering krävs.  Dosen av Tivicay ska inte vara högre än 50 mg två gånger dagligen vid kombination med atazanavir (se avsnitt 5.2) på grund av brist på data.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hämning av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Ingen dosjustering krävs.  Dosen av Tivicay ska inte vara högre än 50 mg två gånger dagligen vid kombination med atazanavir (se avsnitt 5.2) på grund av brist på data.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av tipranavir/ritonavir. Hos pediatrika patienter ska den viktbaseade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. I närvaro av integrasklassresistens ska denna kombination undvikas (se avsnitt 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Ingen dosjustering krävs vid frånvaro av integrasklassresistens. I närvaro av integrasklassresistens ska alternativa kombinationer som inte inkluderar fosamprenavir/ritonavir övervägas.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>24</sub> ↓ 38 %	Ingen dosjustering krävs.



	(induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Ingen dosjustering krävs.
<b>Andra antivirala medel</b>		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir förändrade inte plasmakoncentrationen av dolutegravir i kliniskt relevant omfattning. Dolutegravir förändrade inte plasmakoncentrationen av daclatasvir. Ingen dosjustering krävs.
<b>Andra läkemedel</b>		
<i>Kaliumkanalblockerare</i>		
Fampridin (även kallat dalfampridin)	Fampridin ↑	Samtidig administrering med dolutegravir kan orsaka krampanfall på grund av ökad plasmakoncentration av fampridin via hämning av OCT2-transportör; samtidig administrering har inte studerats. Samtidig administrering av fampridin och dolutegravir är kontraindicerad.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av karbamazepin. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. När det är möjligt ska alternativ till karbamazepin användas till INI-resistenta patienter.
Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (Inte studerats, minskning förväntad på grund av induktion av UGT1A-1 och CYP3A-enzymerna, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av dessa metabola inducerare. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. När det är möjligt ska alternativa kombinationer som inte innehåller dessa metabola inducerare användas till INI-resistenta patienter.
<i>Antimykotika (azoler)</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (inte studerats)	Ingen dosjustering krävs. Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare, förväntas ingen ökad koncentration.
<i>Örtpreparat</i>		
Johannesört	Dolutegravir ↓ (Inte studerats, minskning förväntad på grund av induktion av UGT1A-1 och CYP3A-enzymerna, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av johannesört. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. När det är möjligt ska alternativa kombinationer som inte innehåller johannesört användas till INI-resistenta patienter.
<i>Antacida och kosttillskott</i>		

Antacida innehållande magnesium/aluminium	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	Antacida innehållande magnesium/aluminium ska intas väl separerat i tid från administrering av dolutegravir (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före).
Kalciumtillskott	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	Kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer ska intas väl separerat i tid från administrering av dolutegravir (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före).
Järntillskott	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg en gång dagligen: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg två gånger dagligen: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosjustering av metformin övervägas vid samtidig administrering av dolutegravir med tanke på den ökade risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion på grund av ökad koncentration av metformin (avsnitt 4.4).
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin i frånvaro av integrasklassresistens. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. I närvaro av integrasklassresistens ska denna kombination undvikas (se avsnitt 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 %	Ingen dosjustering krävs.

	(induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir visade ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och progesteron. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs när dessa administreras samtidigt som dolutegravir.
<i>Analgetika</i>		
Metadon	Dolutegravir: ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>τ</sub> ↓ 1 %	Ingen dosjustering är nödvändig för något av medlen.

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska få rådgivning med avseende på den potentiella risken för neuralrördefekter med dolutegravir (se nedan), och effektiva preventivmedel ska även övervägas.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska nyttan och riskerna med att fortsätta behandlingen med dolutegravir diskuteras med patienten.

### Graviditet

Humandata från en övervakningsstudie över graviditetsutfall i Botswana visar en liten ökning av neuralrördefekter; 7 fall på 3 591 förlossningar (0,19 %; 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) hos mödrar som tog regimer innehållande dolutegravir vid tidpunkten för befruktning jämfört med 21 fall på 19 361 förlossningar (0,11 %; 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) hos kvinnor som exponerades för regimer utan dolutegravir vid tidpunkten för befruktning.

Incidensen av neuralrördefekter i den allmänna befolkningen varierar från 0,5–1 fall per 1 000 levande födda (0,05–0,1 %). De flesta neuralrördefekter inträffar inom embryoutvecklingens första 4 veckor efter befruktningen (cirka 6 veckor efter den senaste menstruationen). Om graviditet konstateras under första trimestern medan behandling med dolutegravir pågår ska nyttan och riskerna med fortsatt behandling med dolutegravir kontra byte till en annan antiretroviral regim diskuteras med patienten. Hänsyn ska tas till gestationsåldern och den kritiska tidsperioden med avseende på utveckling av neuralrördefekter.

Analyser av data från det antiretrovirala graviditetsregistret (Antiretroviral Pregnancy Registry) tyder inte på någon ökad risk för betydande missbildningar hos över 600 kvinnor som exponerades för dolutegravir under graviditeten. Dessa data är dock för närvarande otillräckliga för en analys av risken för neuralrördefekter.

I djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inga oönskade utvecklingseffekter, inräknat neuralrördefekter, identifierats (se avsnitt 5.3).

Över 1 000 resultat från exponering under graviditetens andra och tredje trimester visade inga tecken på en ökad risk för toxiska effekter hos foster eller nyfödda. Dolutegravir kan användas under graviditetens andra och tredje trimester när den förväntade nyttan överväger den eventuella risken för fostret.

Dolutegravir passerar placentan hos människor. Hos gravida kvinnor som lever med hiv var mediankoncentrationen av dolutegravir i fostrets navelsträng uppskattningsvis 1,3 gånger större jämfört med moderns perifera plasmakoncentration.

Det finns otillräcklig information gällande dolutegravirs effekter på nyfödda barn.

### Amning

Dolutegravir utsöndras i små mängder i bröstmjolk (en median på 0,033 har visats som kvot mellan dolutegravir i bröstmjolk och dolutegravir i moderns plasma). Det finns otillräcklig information om dolutegravirs effekter på nyfödda/spädbarn.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

### Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av dolutegravir på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier tyder inte på några effekter av dolutegravir på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienterna ska informeras om att yrsel har rapporterats vid behandling med dolutegravir. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen hos dolutegravir ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen som sågs hos en enskild patient var överkänslighetsreaktion med utslag och allvarlig leverpåverkan (se avsnitt 4.4). De vanligaste behandlingsorsakade biverkningarna var illamående (13 %), diarré (18 %) och huvudvärk (13 %).

### Tabell över biverkningar

De biverkningar som bedömdes kunna ha ett åtminstone möjligt samband med dolutegravir anges indelade efter organsystem, organklass och absolut frekvens. Frekvenserna anges som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 4 Biverkningar**

<b>Immunsystemet</b>	Mindre vanliga	Överkänslighet (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Immunreaktiveringssyndrom (se avsnitt 4.4)**
<b>Psykiska störningar</b>	Vanliga	Insomni
	Vanliga	Onormala drömmar
	Vanliga	Depression
	Vanliga	Oro
	Mindre vanliga	Panikattack
	Mindre vanliga	Självordstankar*, självmordsförsök* *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
	Sällsynta	Fullbordat självmord* *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Diarré
	Vanliga	Kräkningar
	Vanliga	Flatulens
	Vanliga	Smärtor i övre buken
	Vanliga	Buksmärtor
	Vanliga	Besvär från buken
<b>Lever och gallvägar</b>	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT)
	Mindre vanliga	Hepatit
	Sällsynta	Akut leversvikt, förhöjt bilirubin***
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Vanliga	Utslag
	Vanliga	Klåda
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mindre vanliga	Artralgi
	Mindre vanliga	Myalgi
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Vanliga	Trötthet
<b>Undersökningar</b>	Vanliga	Förhöjt kreatinfosfokinas (CPK), ökad vikt

\*\*se nedan under Beskrivning av ett urval biverkningar.

\*\*\* i kombination med förhöjda transaminaser.

## Beskrivning av ett urval biverkningar

### *Förändrade laboratorievärden*

Förhöjt serumkreatinin inträffade under den första veckan med dolutegravir-behandling och förhöll sig stabilt i 48 veckor. Efter 48 veckors behandling var den genomsnittliga förändringen från baslinjen 9,96 µmol/l. Kreatininförhöjningen var likartad vid olika bakgrundsterapier. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta eftersom de inte avspeglar någon förändring av glomerulär filtrationshastighet.

### *Samtidig infektion med hepatit B eller C*

I fas III-studier deltog patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion under förutsättning att levervärdena vid baslinjen inte var högre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Generellt sett var säkerhetsprofilen för patienter med samtidig hepatit B och/eller C jämförbar med den som sågs hos patienter utan samtidig hepatit B- eller C-infektion, men frekvensen onormala ASAT- eller ALAT-värden var högre i undergruppen med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion i alla behandlingsgrupper. Förhöjda levervärden som överensstämde med immunreaktiveringssyndrom observerades hos en del försökspersoner som hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion när behandlingen med dolutegravir inleddes, särskilt hos dem vars behandling mot hepatit B sattes ut (se avsnitt 4.4).

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hiv-smittade patienter med svår immunbrist när CART-behandlingen sätts in kan utveckla en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats. Dock är tiden till debut varierande och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

### Pediatrisk population

Baserat på tillgängliga data från de pågående studierna P1093 (ING112578) och ODYSSEY (201296) på 172 spädbarn, barn och ungdomar (från 4 veckors ålder till <18 år och med en vikt på minst 3 kg), som fick rekommenderade doser av filmdragerade eller dispergerbara tabletter en gång dagligen, observerades inga ytterligare biverkningar utöver de som iaktogs hos den vuxna populationen.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheten av överdosering av dolutegravir är hittills begränsad.

Begränsade erfarenheter av enstaka höga doser (upp till 250 mg till friska försökspersoner) visade inga specifika symtom eller tecken, förutom de som redovisats som biverkningar.

Den fortsatta behandlingen bör ske efter klinisk indikation eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, där sådan finns. Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av dolutegravir. Vid en överdosering ska patienten ges understödande behandling och lämplig övervakning ska sättas in efter behov. Eftersom dolutegravir är högggradigt bundet till plasmaproteriner elimineras det sannolikt inte i någon högre utsträckning genom dialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, övriga virushämmande medel, ATC-kod: J05AJ03

### Verkningsmekanism

Dolutegravir hämmar hiv-integras genom att binda till den aktiva platsen för integras och blockera överföringen av DNA(deoxyribonukleinsyra)-strängen vid integreringen av retroviralt DNA, ett avgörande steg i replikeringen av hiv-virus.

### Farmakodynamisk effekt

#### *Antiviral aktivitet i cellodling*

IC<sub>50</sub> för dolutegravir i skilda laborierstammar där man använde PBMC var 0,5 nM. När man använde MT-4-celler varierade värdet mellan 0,7 och 2 nM. Liknande IC<sub>50</sub>-värden sågs för kliniska isolat utan större skillnader mellan subtyperna: i en panel med 24 hiv-1-isolat av subtyp A, B, C, D, E, F och G och grupp O var IC<sub>50</sub> i genomsnitt 0,2 nM (intervall 0,02–2,14). IC<sub>50</sub> för 3 hiv-2-isolat var i genomsnitt 0,18 nM (intervall 0,09–0,61).

#### *Antiviral aktivitet vid kombination med andra antivirala medel*

Ingen antagonistisk effekt *in vitro* sågs vid användning av dolutegravir och andra testade antiretrovirala medel: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok och raltegravir. Dessutom sågs ingen antagonistisk effekt för dolutegravir, och adefovir och ribavarin hade inte heller någon uppenbar effekt på dolutegravirs aktivitet.

#### *Effekt av humant serum*

I 100 % humant serum var den genomsnittliga proteinkoncentrationsförändringen 75-faldig, vilket resulterade i ett proteinjusterat IC<sub>90</sub> på 0,064 µg/ml.

### Resistens

#### *Resistens in vitro*

Seriepassage används för att studera resistensutveckling *in vitro*. Vid användning av laborierstammen HIV-1 IIIB under 112 dagars passage uppkom selekterade mutationer långsamt, med substitutioner på position S153Y och F vilket resulterade i en maximal fold change (FC) på 4 (intervall 2-4). Dessa mutationer selekterades inte hos patienter som behandlades med dolutegravir i de kliniska studierna. Vid användning av stam NL432 selekterades mutation E92Q (FC 3) och G193E (också FC 3). E92Q-mutationen har selekterats hos patienter med preexisterande raltegravirresistens som sedan behandlats med dolutegravir (anges som sekundära mutationer för dolutegravir).

I andra selekteringsexperiment med kliniska isolat av subtyp B sågs mutation R263K i alla de fem isolaten (efter 20 veckor och framåt). I isolat av subtyp C (n=2) och A/G (n=2) selekterades integrassubstitution R263K i ett isolat och G118R i två isolat. R263K rapporterades hos två ART-erfarna, INI-naiva patienter med subtyp B och C i det kliniska programmet, men inga effekter sågs på känsligheten för dolutegravir *in vitro*. G118R sänker känsligheten för dolutegravir hos lägesspecifika mutanter (FC 10) men kunde inte detekteras hos patienter som fick dolutegravir i fas III-programmet.

De primära mutationerna för raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q och T66I) påverkar inte känsligheten *in vitro* för dolutegravir som enskilda mutationer. När sekundära integrashämmande associerade mutationer (för raltegravir/elvitegravir) läggs till dessa primära mutationer i experiment med lägesspecifika mutanter, förblir känsligheten för dolutegravir oförändrad (FC <2 jämfört med vildtypvirus), förutom vid Q148-mutationer då ett FC på 5–10 eller högre ses för kombinationer med vissa sekundära mutationer. Effekten av Q148-mutationerna (H/R/K) kunde också verifieras i experiment med lägesspecifika mutanter. Vid seriepassage med stam NL432, då man initialt har lägesspecifika mutanter med N155H eller E92Q, sågs ingen ytterligare resistens (FC oförändrat omkring 1). Om man däremot började med mutanter med mutationen Q148H (FC 1), sågs flera olika sekundära mutationer med

efterföljande ökning av FC-värdena till >10.

Ett kliniskt relevant fenotypiskt cut-off-värde (FC kontra vildtypvirus) har inte fastställts; genotypisk resistens var en bättre prediktor för utfallet.

Sjuhundrafem raltegravirresistenta isolat från patienter som tidigare behandlats med raltegravir analyserades avseende känslighet för dolutegravir. Dolutegravir har ett FC mindre än eller likvärdigt med 10 mot 94 % av de 705 isolaten.

#### *Resistens in vivo*

Hos tidigare obehandlade patienter som fick dolutegravir + 2 NRTI i fas IIb och fas III sågs ingen resistensutveckling mot integrasklassen eller mot NRTI-klassen (n=1118, uppföljning efter 48–96 veckor). Hos tidigare obehandlade patienter som fick dolutegravir + lamivudin i GEMINI-studierna till och med vecka 144 (n=716) sågs ingen resistensutveckling mot integrasklassen eller mot NRTI-klassen.

Hos patienter med tidigare behandlingssvikt, men som var behandlingsnaiva avseende integraser (SAILING-studien), observerades integrashämmarsubstitutioner hos 4 av 354 patienter (uppföljning vid 48 veckor) som behandlades med dolutegravir, vilket gavs i kombination med en av prövaren vald bakgrundsregim (BR). Av dessa fyra hade två försökspersoner en unik R263K-integrassubstitution, med maximal FC på 1,93, en person hade en polymorf V151V/I-integrassubstitution, med maximal FC på 0,92, och en person hade redan befintliga integrasmutationer och antas ha exponerats för integras eller smittats med integrasresistent virus genom överföring. R263K-mutationen selekterades även *in vitro* (se ovan).

Vid integrasklassresistens (VIKING-3-studien) selekterades följande mutationer hos 32 patienter med, enligt protokollet, fastställd virologisk svikt (PDVF) till och med vecka 24 och med parade genotyper (samtliga behandlade med dolutegravir 50 mg två gånger dagligen + optimerad bakgrundsterapi): 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) och N155H (n=1) och E157E/Q (n=1). Integrasresistens som utvecklades under behandlingen uppträdde oftast hos patienter med tidigare Q148-mutation (vid baslinjen eller historiskt). Ytterligare fem personer upplevde PDVF mellan vecka 24 och 48, och 2 av dessa 5 hade behandlingsorsakade mutationer. Behandlingsorsakade mutationer eller blandning av mutationer som observerades var L74I (n=1), N155H (n=2).

Studien VIKING-4 undersökte dolutegravir (plus optimerad bakgrundsbehandling) hos 30 försökspersoner med primär genotypisk resistens mot INI vid screening. De mutationer som utvecklades under behandling överensstämde med dem som observerades i studien VIKING-3.

Hos pediatrika patienter med tidigare behandlingssvikt, men som var naiva för integrasklassen, observerades integrashämmarsubstitutionen G118R hos 5/159 patienter behandlade med dolutegravir, givet i kombination med en av prövaren vald bakgrundsregim. Av dessa fem hade 4 studiedeltagare ytterligare integrasassocierade substitutioner enligt följande: L74M, E138E/K, E92E/Q och T66I. Fyra av de 5 studiedeltagarna med förekomst av G118R hade fenotypisk information tillgänglig. Dolutegravir FC (fold change i jämförelse med vildtypsvirus) för dessa fyra studiedeltagare var 6 till 25-faldig.

#### Effekter på EKG

Inga relevanta effekter sågs på QTc-intervallet vid doser som var omkring tre gånger högre än den kliniska dosen.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Tidigare obehandlade patienter

Effekten av dolutegravir hos hiv-smittade behandlingsnaiva patienter baseras på analyser av data vid 96 veckor från två randomiserade, internationella, dubbelblinda, aktivt kontrollerade prövningar, SPRING-2 (ING113086) och SINGLE (ING114467). Detta stöds av 96 veckors data från en öppen, randomiserad och aktivt kontrollerad studie, FLAMINGO (ING114915) och ytterligare data från den öppna fasen av SINGLE till vecka 144. Effekten av dolutegravir i kombination med lamivudin hos vuxna stöds av 144-veckorsdata



från två identiska, 148-veckors, randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier för non-inferiority, GEMINI 1 (204861) och GEMINI 2 (205543).

I SPRING-2 randomiserades 822 vuxna patienter och fick minst en dos av antingen dolutegravir 50 mg en gång dagligen eller raltegravir (RAL) 400 mg två gånger dagligen, båda administrerades tillsammans med antingen ABC/3TC eller TDF/FTC. Patienternas medianålder vid baslinjen var 36 år, 14 % var kvinnor, 15 % icke-ljushyade, 11 % hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion och 2 % var i CDC-stadium C. Dessa karakteristika var desamma i båda behandlingsgrupperna.

I SINGLE-studien randomiserades 833 försökspersoner och fick minst en dos av antingen dolutegravir 50 mg en gång dagligen med fast dos abakavir-lamivudin (Dolutegravir + ABC/3TC) eller fast dos efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Patienternas medianålder vid baslinjen var 35 år, 16 % var kvinnor, 32 % icke-ljushyade, 7 % hade samtidig hepatit C-infektion och 4 % var i CDC-stadium C. Dessa karakteristika var desamma i båda behandlingsgrupperna.

Primärt effektmått och andra resultat vid vecka 48 (inkluderande resultat för viktiga kovariat vid baslinjen) för SPRING-2 och SINGLE redovisas i tabell 5.

**Tabell 5 Respons i SPRING-2 och SINGLE vid 48 veckor (snapshotalgoritm, <50 kopior/ml)**

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg en gång dagl. + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg två ggr dagl. + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC en gång dagl. N=414	EFV/TDF/FTC en gång dagl. N=419
<b>Hiv-1 RNA &lt;50 kopior/ml</b>	88 %	85 %	88 %	81 %
<b>Behandlingsdifferens*</b>	2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % CI: 2,5 %, 12,3 %)	
<b>Ingen virologisk respons†</b>	5 %	8 %	5 %	6 %
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml baserat på kovariater vid baslinjen</b>				
<b>Virusmängd vid baslinjen (kopior/ml)</b>				
≤100 000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
>100 000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>CD4+ vid baslinjen (celler/mm<sup>3</sup>)</b>				
<200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 till <350	128/144 (89 %)	118/139 (85 %)	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥350	190/212 (90 %)	199/222 (90 %)	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>Bakgrunds-NRTI</b>				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	Ej rel.	Ej rel.
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	Ej rel.	Ej rel.
<b>Kön</b>				
Män	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Kvinnor	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Ras</b>				
Ljushyade	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikan/afrikanskt påbrå/annat	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Ålder (år)</b>				
<50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
Median CD4-förändring från baslinjen	230	230	246‡	187‡
*Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.				
† Omfattar personer som bytte bakgrundsregim (BR) till en ny klass, eller bytte BR som inte tilläts enligt				

protokollet eller på grund av bristande effekt före vecka 48 (gäller enbart SPRING-2), patienter som avbröt behandlingen före vecka 48 på grund av försämrad effekt och personer som har  $\geq 50$  kopior inom de 48 veckorna.

‡ Justerad genomsnittlig differens var statistiskt signifikant ( $p < 0,001$ )

Vid vecka 48 var dolutegravir inte sämre än raltegravir i SPRING-2-studien och i SINGLE-studien var dolutegravir+ABC/3TC överlägsen EFV/TDK/FTC ( $p=0,003$ ), tabell 5 ovan. Mediantiden till virussuppression i SINGLE var kortare för de patienter som fick dolutegravir (28 vs 84, ( $p < 0,0001$ ), analyserna var förspecificerad och justerade avseende multiplicitet).

Resultaten vid vecka 96 stämde överens med de som sågs vid vecka 48. I SPRING-2 var dolutegravir fortfarande inte sämre än raltegravir (viral suppression hos 81 % vs 76 % av patienterna) och med en medianförändring av antalet CD4+T-celler på 276 vs 264 celler/mm<sup>3</sup>. I SINGLE var dolutegravir + ABC/3TC fortfarande överlägsen EFV/TDF/FTC (viral suppression hos 80 % vs 72 %, behandlingsskillnad 8,0 % (2,3, 13,8),  $p=0,006$ , och med en justerad genomsnittlig förändring av antalet CD4+T-celler på 325 vs 281 celler/mm<sup>3</sup>. Vid vecka 144 i den öppna fasen av SINGLE var virologisk suppression bibehållen, dolutegravir + ABC/3TC-armen (71%) var superior jämfört med EFV/TDF/FTC-armen (63%) och behandlingsdifferensen var 8,3% (2,0, 14,6).

I FLAMINGO (ING114915), en öppen, randomiserad och aktivt kontrollerad studie fick 484 hiv-1-infekterade behandlingsnaiva vuxna en dos av antingen dolutegravir 50 mg en gång dagligen ( $n = 242$ ) eller darunavir / ritonavir (DRV/r ) 800 mg/100 mg en gång dagligen ( $n = 242$ ), båda administrerades med antingen ABC/3TC eller TDF/FTC. Vid baslinjen var medianåldern för patienterna 34 år, 15 % var kvinnor, 28 % icke ljushyade, 10 % hade hepatit B och/eller C-infektion, och 3 % var CDC klass C; dessa egenskaper var liknande mellan behandlingsgrupperna. Virologisk suppression (HIV-1 RNA  $< 50$  kopior/ml) i dolutegravir gruppen (90 %) var överlägsen den i DRV/r-gruppen (83 %) vid 48 veckor. Den justerade skillnaden i proportion och 95 % CI var 7,1 % (0,9, 13,2),  $p = 0,025$ . Vid 96 veckor var virologisk suppression i dolutegravir-gruppen (80%) superior jämfört med DRV/r-gruppen (68%), (justerad behandlingsdifferens [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2].

I GEMINI 1 (204861) och GEMINI 2 (205543), identiska 148-veckors, randomiserade, dubbelblinda studier, randomiserades 1433 hiv-1-infekterade vuxna som var naiva för antiretroviral behandling till antingen en tvåkomponentsbehandling med dolutegravir 50 mg plus lamivudin 300 mg en gång dagligen eller en trekomponentsbehandling med dolutegravir 50 mg en gång dagligen och en kombinationsdos av TDF/FTC. De rekryterade patienterna hade hiv-1-RNA i plasma mellan 1000 kopior/ml och  $\leq 500\ 000$  kopior/ml vid screening. I den poolade analysen var patienternas genomsnittliga ålder 33 år, 15 % var kvinnor, 31 % var icke-ljushyade, 6 % hade samtidig hepatit C-infektion och 9 % var i CDC-stadium 3 vid baslinjen. Cirka en tredjedel av patienterna var infekterade med en icke-B-subtyp av hiv; dessa karakteriska var likartade i behandlingsgrupperna. Vid vecka 48 var den virologiska suppressionen (hiv-1-RNA  $< 50$  kopior/ml) i gruppen som fick dolutegravir plus lamivudin inte sämre än i gruppen som fick dolutegravir plus TDF/FTC, vilket framgår av tabell 6. Resultaten av den poolade analysen överensstämde med resultaten i de enskilda studierna, för vilka det primära effektmåttet (skillnad i andel med hiv-1-RNA i plasma  $< 50$  kopior/ml vid vecka 48 baserat på snapshotalgoritmen) uppfylldes. Den justerade skillnaden var -2,6 % (95 % CI: -6,7; 1,5) för GEMINI 1 och -0,7 % (95 % CI: -4,3; 2,9) för GEMINI 2 med en förspecificerad non-inferiority-marginal på 10 %.

**Tabell 6 Respons ( $< 50$  kopior/ml, snapshot) i GEMINI 1 + 2, poolade data vid vecka 48.**

	<b>Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)</b>	<b>Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)</b>
Alla patienter	655/716 (91)	669/717 (93)
	Justerad skillnad -1,7 % (CI95 -4,4, 1,1) <sup>a</sup>	
Hiv-1-RNA vid baslinjen		
$\leq 100\ 000$ kopior/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
$> 100\ 000$ kopior/ml	129/140 (92)	138/153 (90)

Antal CD4+ vid baslinjen		
≤200 kopior/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 kopior/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
Hiv-1-subtyp		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Icke-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound till och med vecka 48 <sup>b</sup>		
	6 (<1)	4 (<1)
Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från baslinjen vid vecka 48, celler/mm <sup>3</sup>		
	224	217
<sup>a</sup> justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen: Hiv-1-RNA i plasma (≤100 000 kopior/ml mot >100 000 kopior/ml) och antal CD4+-celler (≤200 celler/mm <sup>3</sup> mot >200 celler/mm <sup>3</sup> ). <sup>b</sup> Bekräftade hiv-1-RNA-nivåer i plasma på ≥200 kopior/ml efter tidigare bekräftad suppression till <200 kopior/ml.		

Vid vecka 96 och vecka 144 i GEMINI-studierna var den lägre gränsen av det 95 %-iga konfidensintervallet för den justerade behandlingsskillnaden avseende andelen patienter med hiv-1-RNA <50 kopior/ml (snapshot) högre än noninferioritetsmarginalen på -10 %, såväl för de enskilda studierna som för den poolade analysen. Se tabell 7.

**Tabell 7 Virologiska utfall i GEMINI 1 + 2, poolade data vid vecka 96 och vecka 144 (snapshotsalgoritm)**

	Poolade data från GEMINI-1 och GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	Vecka 96		Vecka 144	
<b>Hiv-1-RNA &lt; 50 kopior/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Behandlingsskillnad†</b> (95 % konfidensintervall)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Inget virologiskt svar</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Orsaker</u>				
Data i fönstret, ≥ 50 kopior/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Avbröt, utebliven effekt	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Avbröt, andra skäl, ≥ 50 kopior/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Förändring av ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Inga virologiska data i 96-/144-veckorsfönstret</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Orsaker</u>				
Avbröt studien på grund av biverkning eller död	3 %	3 %	4 %	4 %
Avbröt studien av andra skäl	8 %	5 %	11 %	9 %
Uppföljningsbortfall	3 %	1 %	3 %	3 %
Återkallade samtycket	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokollavvikelser	1 %	1 %	2 %	1 %
Läkares beslut	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Data saknas för fönstret, kvar i studien	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
DTG = Dolutegravir				
* Resultaten av den poolade analysen ligger i linje med resultaten för de enskilda studierna				
† Baserat på CMH-stratifierad analys med justering för följande stratifieringsfaktorer vid baslinjen: Hiv-1-RNA i plasma (≤ 100 000 kopior/ml mot > 100 000 kopior/ml) och antal CD4+-celler (≤ 200 celler/mm <sup>3</sup> mot > 200 celler/mm <sup>3</sup> ). Poolad analys även stratifierad per studie. Bedömt med användning av en noninferioritetsmarginal på 10 %.				
N = Antal patienter i vardera behandlingsgruppen.				

Den genomsnittliga ökningen av antalet CD4+ T-celler till och med vecka 144 var 302 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus lamivudin-armen och 300 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin-armen.

#### *Behandlingsorsakad resistens hos tidigare obehandlade patienter med behandlingssvikt*

Till och med vecka 96 i SPRING-2 och FLAMINGO och vecka 144 i SINGLE, sågs inga fall av behandlingsorsakad primär resistens mot integrashämmare eller mot NRTI-preparat i grupperna med dolutegravir. Samma frånvaro av behandlingsorsakad resistens var också fallet för patienter som behandlades med darunavir/r i jämförelsegruppen i FLAMINGO. I SPRING-2 svarade fyra patienter i RAL-gruppen inte på behandlingen och fick omfattande NRTI-mutationer och en person utvecklade resistens mot raltegravir. I SINGLE fick sex patienter i EFV/TDF/FTC-gruppen inget behandlingssvar med mutationer associerade med NRTI-resistens. En person utvecklade en omfattande NRTI-mutation. Till och med vecka 144 i GEMINI 1 och GEMINI 2 sågs inga fall av behandlingsorsakad resistens mot integrashämmare eller mot NRTI-preparat varken i gruppen som fick dolutegravir + 3TC eller i jämförelsegruppen som fick dolutegravir + TDF/FTC.

#### *Patienter med tidigare behandlingssvikt som ej exponerats för integrasklassen*

I den internationella, dubbelblinda multicenterstudien SAILING (ING111762), randomiserades 719 hiv-1-smittade patienter som tidigare fått antiretroviral behandling (ART) till antingen dolutegravir 50 mg en gång dagligen eller raltegravir 400 mg två gånger dagligen med en av prövaren vald bakgrundsregim som bestod av högst två substanser (varav minst en fullt aktiv substans). Vid baslinjen var patienternas medianålder

43 år, 32 % var kvinnor, 50 % var icke-ljushyade, 16 % hade samtidig infektion med hepatit B- och/eller C och 46 % var i CDC-stadium C. Alla patienter uppvisade resistens mot minst två klasser av ART och 49 % av patienterna uppvisade resistens mot minst tre klasser av ART vid baslinjen.

Resultat vecka 48 (inkluderande resultat för viktiga kovariat vid baslinjen) för SAILING visas i tabell 8.

**Tabell 8 Respons i SAILING vid 48 veckor (snapshotalgoritm, <50 kopior/ml)**

	<b>Dolutegravir 50 mg en gång dagl. + BR N=354§</b>	<b>RAL 400 mg två ggr dagl. + BR N=361§</b>
<b>Hiv-1 RNA &lt;50 kopior/ml</b>	71 %	64 %
Justerad behandlingsdifferens‡	7,4 % (95 % CI: 0,7 %, 14,2 %)	
<b>Ingen virologisk respons</b>	20 %	28 %
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml baserat på kovariater vid baslinjen</b>		
<b>Virusmängd vid baslinjen (kopior/ml)</b>		
≤50 000 kopior/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
>50 000 kopior/ml	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
<b>CD4+ vid baslinjen (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
<50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 till <200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 till <350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥350	77/99 (78 %)	71/98 (73 %)
<b>Bakgrundsregim</b>		
Genotypiskt känslighetsscore* <2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Genotypiskt känslighetsscore* =2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
<b>Användning av DRV i bakgrundsregimen</b>		
Ingen DRV använd	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
DRV använd med primära PI mutationer	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
DRV använd utan primära PI mutationer	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
<b>Kön</b>		
Män	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Kvinnor	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
<b>Ras</b>		
Ljushyade	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerikanskt/afrikanskt påbrå/ annat	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
<b>Ålder (år)</b>		
<50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
<b>Hiv-subtyp</b>		
Subtyp B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Subtyp C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Övriga†	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Genomsnittlig ökning av CD4+T-celler (celler/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.		
§ 4 personer uteslöts från effektanalysen på grund av tveksamma data på en studieklirik		
* Genotypiskt känslighetsscore (Genotypic Susceptibility Score, GSS) definierades som totalt antal ART i bakgrundsregimen för vilka en deltagares virusisolat var känsliga vid baslinjen i genotypiska resistenstester.		
†Andra subtyper var: Komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), alla övriga <10.		

I SAILING-studien var virus-suppressionen (hiv-1 RNA <50 kopior/ml) i Tivicay-gruppen (71 %) statistiskt högre än i raltegravirgruppen (64 %) vecka 48 (p=0,03).

Statistiskt färre patienter fick behandlingssvikt med behandlingsinducerad integrasresistens på Tivicay (4/354, 1 %) än på raltegravir (17/361, 5 %) (p=0,003) (se avsnittet 'Resistens in vivo' för detaljer).

Patienter med tidigare behandlingssvikt som inkluderar en integrashämmare (och integrasklassresistens)

I den öppna, enarmade multicenterstudien VIKING 3 (ING112574) fick hiv-1-infekterade vuxna som tidigare behandlats med ART med virologisk svikt och aktuella eller historiska belägg för raltegravir- och/eller elvitegravirresistens Tivicay 50 mg två gånger dagligen med aktuell sviktande bakgrundsregim under 7 dagar men med optimal bakgrunds-ART från och med dag 8. Till studien rekryterades 183 patienter, varav 133 var INI-resistenta vid screeningen och 50 hade enbart historiska belägg för resistens (ej resistens vid screeningen). Raltegravir/elvitegravir ingick i den aktuella sviktande behandlingsregimen hos 98/183 patienter (ingick i tidigare sviktande behandlingsregimer hos de övriga). Vid baslinjen var patienternas medianålder 48 år, 23 % var kvinnor, 29 % var icke-ljushyade och 20 % hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion. Vid baslinjen var CD4+ i median 140 celler/mm<sup>3</sup>, medianduration för tidigare ART var 14 år, 56 % var i CDC-stadium C. Personerna uppvisade resistens mot flera ART-klasser vid baslinjen: 79 % hade ≥2 NRTI, 75 % ≥1 NNRTI och 71 % ≥2 allvarliga PI mutationer; 62 % hade icke-R5-virus.

Genomsnittlig förändring från baslinjen av hiv-RNA vid dag 8 (primärt effektmått) var  $-1,4 \log_{10}$  kopior/ml (95 % CI  $-1,3 - -1,5 \log_{10}$ , p<0,001). Responsen var associerad med typen av INI-mutation vid baslinjen, se tabell 9.

**Tabell 9 Virologisk respons (dag 8), efter 7 dagars funktionell monoterapi, för patienter med RAL/EVG som del av den nuvarande behandlingssvikten, VIKING-3**

Parametrar vid baslinjen	Dolutegravir 50 mg två gånger dagligen N=88*		
	n	Medel (SD) plasma hiv-1 RNA $\log_{10}$ kopior/ml	Median
Erhållen IN-mutationgrupp vid baslinjen med pågående RAL/EVG			
Primär mutation annan än Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 sekundär mutation <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + ≥2 sekundära mutationer <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*88 av 98 patienter med RAL/EVG som del av pågående sviktande behandling hade detekterbara primära INI mutationer vid baslinjen och ett hiv-1-RNA värde för utvärdering vid dag 8.			
<sup>a</sup> Inkluderande primära INI-resistensmutationer N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
<sup>b</sup> Sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Hos patienter utan primära mutationer detekterade vid baslinjen (N=60) (t.ex. RAL/EVG var inte del av den pågående sviktande behandlingen) fanns en  $1,63 \log_{10}$  minskning i virusmängd vid dag 8.

Efter fasen med funktionell monoterapi hade deltagarna tillfälle att åter optimera bakgrundsbehandlingen om detta var möjligt. Den totala svarsfrekvensen till och med 24 veckors behandling, 69 % (126/183), bibehölls generellt till och med vecka 48 med 116/183 (63 %) av patienterna med hiv-1-RNA < 50 kopior/ml (ITT-E, snapshot-algoritm). När patienter som slutade med behandlingen på grund av utebliven effekt, eller som avvek från protokollet (felaktig dolutegravirdosering eller användning av ej tillåtna läkemedel), dvs. ”VO-populationen” (VO, virological outcome) uteslutits var motsvarande svarsfrekvens 75 % (120/161, vecka 24) och 69 % (111/160, vecka 48).

Responsen var sämre om Q148-mutationen fanns vid baslinjen, och i synnerhet om ≥2 sekundära mutationer också förekom, se tabell 10. Total känslighet (OSS) för den optimerade bakgrundsregimen (OBR) hade inget samband med responsen vecka 24, och inte heller med responsen vecka 48.

**Tabell 10 Respons uppdelat efter resistens vid baslinjen, VIKING-3. VO-population (hiv-1-RNA <50 kopior/ml, snapshot-algoritm)**

	Vecka 24 (N=161)					Vecka 48 (N=160)
Härledd IN-mutationsgrupp	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Totalt	Totalt
Ingen primär IN-mutation <sup>1</sup>	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primär mutation annan än Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundär mutation <sup>3</sup>	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 +≥2 sekundära mutationer <sup>3</sup>	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

<sup>1</sup> Historiska eller fenotypiska evidens för enbart INI-resistens  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
OSS: kombinerad genotypisk och fenotypisk resistens (Monogram Biosciences Net Assessment)

Medianförändringen av antalet CD4+T-celler från baslinjen var för VIKING-3, baserat på observerade data, 61 celler/mm<sup>3</sup> vecka 24 och 110 celler/mm<sup>3</sup> vecka 48.

I den dubbelblinda placebokontrollerade VIKING-4-studien (ING116529) randomiserades 30 hiv-1-smittade vuxna som tidigare fått antiretroviral behandling och som hade primär genotypisk resistens mot INI vid screeningen, till att få antingen dolutegravir 50 mg två gånger dagligen eller placebo tillsammans med aktuell sviktande regim under 7 dagar, följt av en öppen fas då samtliga deltagare fick dolutegravir. Patienternas medianålder vid baslinjen var 49 år, 20 % var kvinnor, 58 % var icke-ljushyade och 23 % hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion. Vid baslinjen var CD4+ i median 160 celler/mm<sup>3</sup>, mediandurationen för tidigare ART var 13 år och 63 % var i CDC-stadium C. Försökspersonerna uppvisade resistens mot flera ART-klasser vid baslinjen: 80 % hade ≥2 allvarliga NRTI-mutationer, 73 % ≥1 allvarlig NNRTI-mutation och 67 % ≥2 allvarliga PI-mutationer; 83 % hade icke-R5-virus. Sexton av 30 försökspersoner (53 %) hade Q148-virus vid baslinjen. Primärt effektmått dag 8 visade att dolutegravir 50 mg två gånger dagligen var överlägset placebo, med en justerad genomsnittlig differens avseende förändringen från baslinjen av hiv-1-RNA i plasma på -1,2 log<sub>10</sub> kopior/ml (95 % CI -1,5 - -0,8 log<sub>10</sub> kopior/ml, p<0,001). Dag 8-svaret i den här placebokontrollerade studien var helt i linje med det som setts i VIKING-3 (inte placebokontrollerad), inkluderande integrasresistensskategorier vid baslinjen. Vecka 48 hade 12/30 (40 %) försökspersoner hiv-1-RNA <50 kopior/ml (ITT-E, snapshot-algoritm).

I en kombinerad analys av VIKING-3 och VIKING-4 (n=186, VO-population) var andelen försökspersoner med hiv-RNA <50 kopior /ml vecka 48 123/186 (66 %). Andelen försökspersoner med hiv-RNA <50 kopior/ml var 96/126 (76 %) för inga Q148-mutationer, 22/41 (54 %) för Q148+1 och 5/19 (26 %) för Q148+≥2 sekundära mutationer.

### Pediatrik population

I en pågående 48 veckors, öppen multicenterstudie i fas I/II (P1093/ING112578) utvärderades de farmakokinetiska parametrarna säkerhet, tolerabilitet och effekt av dolutegravir som filmdragerad och dispergerbar tablett, enligt dos som administreras en gång dagligen, i kombinationsbehandlingar hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar i åldern ≥4 veckor till <18 år, varav flertalet var behandlingserfarna.

Effektresultaten (tabell 11) inkluderar deltagare som fick den rekommenderade en gång dagliga-dosen av antingen filmdragerade tabletter eller dispergerbara tabletter.

**Tabell 11 Antiviral och immunologisk aktivitet till och med vecka 24 och vecka 48 hos pediatrika patienter**

	Vecka 24 N=75		Vecka 48 N=66	
	n/N	% (95 % KI)	n/N	% (95 % KI)
Andel deltagare med hiv-RNA <50 kopior/ml <sup>a, b</sup>	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Andel deltagare med hiv-RNA <400 kopior/ml <sup>b</sup>	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	<b>Median (n)</b>	<b>(Q1; Q3)</b>	<b>Median (n)</b>	<b>(Q1; Q3)</b>
Förändring från baslinjen av antal CD4+-celler (celler/mm <sup>3</sup> )	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Procentuell förändring av CD4+-celler från baslinjen	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)
Q1, Q3= Första respektive tredje kvartilen.				
<sup>a</sup> Resultat på <200 kopior/ml i hiv-1-RNA-tester med en nedre detektionsgräns på 200 kopior/ml censurerades till >50 kopior/ml i denna analys.				
<sup>b</sup> Snapshotalgoritmen användes i analyserna.				

Hos studiedeltagare som drabbades av virologisk svikt hade 5/36 förvärvat integrashämmarsubstitutionen G118R. Av dessa fem hade 4 studiedeltagare ytterligare integrasassocierade substitutioner enligt följande: L74M, E138E/K, E92E/Q och T66I. Fyra av de 5 studiedeltagarna med förekomst av G118R hade fenotypiskt information tillgänglig. Dolutegravir FC (fold change i jämförelse med virus av vildtyp) för dessa fyra studiedeltagare var 6 till 25-faldig.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Tivicay för pediatrika patienter i åldern 4 veckor till < 6 år med hiv-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Det finns inga tillgängliga data om användningen av dolutegravir plus lamivudin som en tvåkomponentsbehandling hos pediatrika patienter.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för dolutegravir är densamma hos friska och hiv-smittade personer. PK-varianter för dolutegravir är låga eller måttliga. I fas I-studier på friska försökspersoner varierade CVb% för AUC och C<sub>max</sub> mellan deltagarna från ~20 till 40 % och C<sub>τ</sub> från 30 till 65 % i de olika studierna. PK-parametrarna för dolutegravir varierade mer mellan hiv-smittade personer än mellan friska personer. För en specifik person varierar parametrarna (CVw%) mindre än mellan olika personer.

Filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter har inte samma biotillgänglighet. Den relativa biotillgängligheten för dispergerbara tabletter är cirka 1,6 gånger högre jämfört med filmdragerade tabletter. En 50 mg dolutegravir-dos administrerad som filmdragerad(e) tablett(er) ger således en liknande exponering som en 30 mg dolutegravir-dos administrerad som sex 5 mg dispergerbara tabletter. På samma sätt ger en 40 mg dolutegravir-dos administrerad som fyra 10 mg filmdragerade tabletter en exponering jämförbar med en 25 mg dolutegravir-dos administrerad som fem 5 mg dispergerbara tabletter.

### Absorption

Dolutegravir absorberas snabbt efter peroral administrering. Median T<sub>max</sub> uppnås 1 till 3 timmar efter administrering av filmdragerade tabletter eller dispergerbara tabletter.

Föda ökade omfattningen av och saktade ner absorptionen av dolutegravir. Biotillgängligheten för dolutegravir beror på måltidens innehåll: måltider med lågt, måttligt och högt fettinnehåll ökade AUC<sub>(0-∞)</sub> för dolutegravir med 33 %, 41 % respektive 66 %, ökade C<sub>max</sub> med 46 %, 52 % respektive 67 % och förlängde



$T_{max}$  till 3, 4, respektive 5 timmar från 2 timmar vid fasta för de filmdragerade tabletterna. Ökningarna kan vara kliniskt relevanta i närvaro av viss integrasklassresistens. Därför rekommenderas patienter som infekterats med integrasklassresistent hiv-virus att ta Tivicay med mat. (se avsnitt 4.2).

Absolut biotillgänglighet för dolutegravir har inte fastställts.

### Distribution

Dolutegravir är högradigt bundet till humana plasmaproteiner (>99 %) baserat på *in vitro*-data. Skenbar distributionsvolym är 17-20 l hos hiv-infekterade patienter, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Dolutegravirs bindning till plasmaproteiner är oberoende av dolutegravirkoncentrationen. Total blod-plasmakvot för läkemedelsrelaterad radioaktivitet varierade mellan 0,441 och 0,535, vilket tyder på minimal association mellan radioaktivitet och blodkroppar. Den obundna fraktionen av dolutegravir i plasma ökar vid låga halter serumalbumin (<35 g/l), vilket observerats hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion.

Dolutegravir återfinns i cerebrospinalvätska (CSF). Hos 13 behandlingsnaiva patienter som stod på en stabil regim med dolutegravir plus abakavir/lamivudin, var den genomsnittliga dolutegravirkoncentrationen i CSF 18 ng/ml (vilken kan jämföras med obunden koncentration i plasma, och över IC<sub>50</sub>).

Dolutegravir återfinns i könsorganen hos män och kvinnor. AUC i cervikovaginalsekret, cervixvävnad och vaginalvävnad var 6–10 % av den i motsvarande plasma vid steady state. AUC i sperma och rektalvävnad var 7 % respektive 17 % av mängderna i motsvarande plasma vid steady state.

### Metabolism

Dolutegravir metaboliseras främst genom glukuronidering via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir är den främsta cirkulerande föreningen i plasma. Renal eliminering av oförändrad aktiv substans är låg (<1 % av dosen). Av den totala perorala dosen utsöndras 53 % i oförändrad form i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberad aktiv substans eller biliär utsöndring av glukoronidkonjugatet, vilket kan brytas ner till modersubstans i tarmen. Av den totala perorala dosen utsöndras 32 % via urinen, i form av glukoroniden av dolutegravir (18,9 % av den totala dosen), N-dealkyleringsmetaboliten (3,6 % av den totala dosen) samt en metabolit som bildats genom oxidation vid bensylkarbonkomponenten (3,0 % av den totala dosen).

### Läkemedelsinteraktioner

*In vitro* uppvisade dolutegravir ingen direkt, eller endast svag, hämning (IC<sub>50</sub>>50 µM) av cytokrom P<sub>450</sub>-enzymerna (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transportproteinerna Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. Dolutegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baserat på dessa data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat för viktigare enzymer eller transportproteiner (se avsnitt 4.5).

*In vitro* var dolutegravir inget substrat för humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

### Eliminering

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ca 14 timmar. Skenbar oral clearance (CLF) är cirka 1 l/tim hos hiv-infekterade patienter, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Linjäriteten hos dolutegravirs farmakokinetik beror på dos och beredningsform. Efter peroral administrering av filmdragerade tablettformuleringar uppvisade dolutegravir vanligen icke-linjär farmakokinetik med en mindre än dosproportionell ökning av plasmaexponeringen från 2 till 100 mg. Dock verkar ökningen av dolutegravirexponeringen vara dosproportionell i intervallet 25 mg till 50 mg för den filmdragerade

tablettformuleringen. Med 50 mg som filmdragerade tabletter två gånger dagligen var exponeringen under 24 timmar uppskattningsvis dubbel jämfört med 50 mg som filmdragerade tabletter en gång dagligen.

#### Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

I en randomiserad dosfinnande studie uppvisade hiv-1-infekterade personer som behandlades med dolutegravir som monoterapi (ING111521) snabb och dosberoende antiviral aktivitet, med en genomsnittlig minskning av hiv-1-RNA på 2,5 log<sub>10</sub> dag 11 för 50 mg-dosen. Antiviral respons kvarstod i 3 till 4 dagar efter den sista dosen i gruppen som fick 50 mg som filmdragerade tabletter.

PK/PD-modellering med användning av poolade data från kliniska studier på integrasresistenta patienter tyder på att ökning av dosen från 50 mg som filmdragerade tabletter två gånger dagligen till 100 mg som filmdragerade tabletter två gånger dagligen kan öka effekten av dolutegravir hos patienter med integrasresistens och begränsade behandlingsalternativ på grund av resistens mot flera klasser. Andelen med respons (hiv-1-RNA <50 kopior/ml) vecka 24 förutsågs öka med cirka 4-18 % hos försökspersoner med Q148-mutationen + ≥2 sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Även om dessa simulerade resultat inte har bekräftats i kliniska studier, kan denna höga dos övervägas i närvaro av Q148-mutationen + ≥2 sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I hos patienter med generellt begränsade behandlingsalternativ på grund av avancerad resistens mot flera klasser. Det finns inga kliniska data om säkerhet och effekt för dosen 100 mg som filmdragerade tabletter två gånger dagligen. Samtidig behandling med atazanavir ökar påtagligt exponeringen av dolutegravir och ska inte användas i kombination med denna höga dos eftersom det inte har fastställts att den resulterande dolutegravirexponeringen är säker.

#### Särskilda patientpopulationer

##### *Barn*

Farmakokinetiken för dolutegravir enligt dosering en gång dagligen som filmdragerade respektive dispergerbara tabletter hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar i åldern ≥4 veckor till <18 år utvärderades i två pågående studier (P1093/ING112578 och ODYSSEY/201296). Exponeringar i plasma vid simulerad steady state vid viktbaserade doser, enligt dosering en gång dagligen, sammanfattas i tabell 12.

**Tabell 12 Sammanfattning av simulerade PK-parametrar till dolutegravir efter administrering av dos baserat på vikt enligt doseringen en gång dagligen av dolutegravir hos pediatrika hiv-1-infekterade studiedeltagare**

Vikt (kg)	Formulering av dolutegravir	Dos given en gång dagligen (mg)	PK-parameter Geometriskt medelvärde (90 % KI)		
			C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24h</sub> (µg*h/ml)	C <sub>24h</sub> (ng/ml)
3 till <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 till <10 <sup>b</sup>	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 till <10 <sup>c</sup>	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 till <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 till <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FDT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)

Vikt (kg)	Formulering av dolutegravir	Dos given en gång dagligen (mg)	PK-parameter Geometriskt medelvärde (90 % KI)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-24h (µg*h/ml)	C24h (ng/ml)
20 till <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FDT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 to <30	FDT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 to <35	FDT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	FDT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
<b>Mål: Geometriskt medelvärde (intervall)</b>				<b>46 (37-134)</b>	<b>995 (697-2260)</b>
DT=dispergerbar tablett FDT=filmraderad tablett a. Biotillgängligheten för dolutegravir DT är ~1,6 gånger dolutegravir FDT. b. <6 månaders ålder c. ≥6 månaders ålder					

Exponeringar i plasma vid simulerad steady state vid alternativ dosering två gånger dagligen per viktbaserad dos sammanfattas i tabell 13. I motsats till dosering en gång dagligen har den simulerade datan för alternativ dosering två gånger dagligen inte bekräftats i kliniska prövningar.

**Tabell 13 Sammanfattning av simulerade PK-parametrar för dolutegravir efter administrering av viktbaserade doser enligt dosering två gånger dagligen av dolutegravir hos pediatrika hiv-1-infekterade studiedeltagare**

Vikt (kg)	Formulering av dolutegravir	Dos given två gånger dagligen (mg)	PK-parameter Geometriskt medelvärde (90 % KI)		
			C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12h</sub> (µg*h/ml)	C <sub>12h</sub> (ng/ml)
6 till <10 <sup>b</sup>	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 till <10 <sup>c</sup>	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 till <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 till <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FDT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 till <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FDT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 to <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FDT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 to <35	FDT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	FDT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

DT=dispergerbar tablett  
FDT=filmdragerad tablett  
a. Biotillgängligheten för dolutegravir DT är ~1,6 gånger dolutegravir FDT.  
b. <6 månaders ålder  
c. ≥6 månaders ålder

#### Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys av dolutegravir där man använde data för hiv-1-infekterade vuxna visade att åldern inte hade någon kliniskt relevant effekt på dolutegravirexponeringen.

Det finns endast begränsade data om dolutegravir hos patienter >65 år.

#### Nedsatt njurfunktion

Njurclearance av den oförändrade aktiva substansen är en mindre viktig elimineringsväg för dolutegravir. En studie av farmakokinetiken för en 50 mg dos av dolutegravir som filmdragerade tabletter utfördes hos

personer med allvarligt nedsatt njurfunktion (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min) och matchades mot friska kontrollpersoner. Exponeringen för dolutegravir minskade med ungefär 40 % hos personer med allvarlig nedsatt njurfunktion. Mekanismen för minskningen är inte känd. Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. Tivicay har inte studerats hos patienter som står på dialys.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dolutegravir metaboliseras och elimineras främst av levern. En singeldos på 50 mg dolutegravir som filmdragerade tabletter administrerades till 8 försökspersoner med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) och en kontrollgrupp om 8 matchade friska vuxna. Medan den totala dolutegravirkoncentrationen i plasma var likartad, observerades en 1,5- till 2-faldig ökning i obunden exponering för dolutegravir hos personer med måttlig leverfunktionsnedsättning jämfört med friska kontrollpersoner. Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av allvarlig leverfunktionsnedsättning på Tivicays farmakokinetik har inte studerats.

#### *Polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer*

Det finns inga belägg för att vanlig polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer skulle förändra farmakokinetiken hos dolutegravir i någon kliniskt betydelsefull omfattning. I en metaanalys där man använde farmakogenomiska prover som samlats in i kliniska studier av friska försökspersoner, fick personer med UGT1A1-genotyper (n=7) som medförde dålig metabolism av dolutegravir 32 % lägre clearance av dolutegravir och 46 % högre AUC än personer med genotyper som förekommer vid normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

#### *Kön*

Populationsfarmakokinetiska analyser där man använde sammanslagna farmakokinetiska data från fas IIb- och fas III-prövningar med vuxna försökspersoner visade ingen kliniskt relevant effekt av patientens kön på dolutegravirexponeringen.

#### *Ras*

Populationsfarmakokinetiska analyser där man använde poolade farmakokinetiska data från fas IIb- och fas III-prövningar med vuxna försökspersoner visade ingen kliniskt relevant effekt av patientens ras på dolutegravirexponeringen. Dolutegravirs farmakokinetik efter en peroral singeldos till japanska försökspersoner verkar vara densamma som hos västerländska (USA) försökspersoner.

#### *Samtidig infektion med hepatit B eller C*

En populationsfarmakokinetisk analys visade att samtidig hepatit C-infektion inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för dolutegravir. Det finns endast begränsade data om försökspersoner med samtidig hepatit B-infektion.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Dolutegravir var inte mutagent eller klastogent vid *in vitro*-tester med bakterier och odlade däggdjursceller, eller i en mikronukleusanalys på gnagare *in vivo*. Dolutegravir var inte karcinogent i långtidsstudier av mus och råtta.

Dolutegravir påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor i doser upp till 1 000 mg/kg/dag, som var den högsta testade dosen (24 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg två gånger dagligen till människa, baserat på AUC).

Dolutegravir visades passera placenta i reproduktionstoxikologiska djurstudier.

Peroral administrering av dolutegravir till dräktiga råttor i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 17 gav inte upphov till toxicitet hos moderdjuret, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (27 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg två gånger dagligen till människa, baserat på AUC).

Peroral administrering av dolutegravir till dräktiga kaniner i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 18 gav inte upphov till utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (0,40 gånger den kliniska

exponeringen vid 50 mg två gånger dagligen till människa, baserat på AUC). Hos kanin observerades toxicitet hos moderdjuret (lägre födointag, sparsam/ingen feces/urin, minskad viktökning) vid 1 000 mg/kg/dag (0,40 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg två gånger dagligen till människa, baserat på AUC).

I en juvenil toxicitetsstudie på råttor resulterade administrering av dolutegravir före avvänjning i två dödsfall, vid en dosering av 75 mg/kg/dag. Under behandlingsperioden före avvänjning minskade den genomsnittliga ökningen av kroppsvikten i denna grupp, och minskningen kvarstod under hela studien hos honor under perioden efter avvänjning. Vid denna dos var den systemiska dolutegravirexponeringen (baserat på AUC) ~17-20-faldigt högre än hos människan vid den exponering som rekommenderas för barn. Inga nya målorgan identifierades hos unga djur jämfört med vuxna. I studien av pre-/postnatal utveckling observerades lägre kroppsvikt hos avkomman under laktation vid en maternell toxisk dos (cirka 27 gånger exponeringen hos människa vid den högsta rekommenderade dosen till människa).

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser dolutegravir har undersökts i toxicitetsstudier på råttor som fick upprepade perorala doser (i upp till 26 veckor) och apa (i upp till 38 veckor). Dolutegravirs främsta effekt var gastrointestinal intolerans eller irritation hos råttor och apa vid doser som framkallar systemiska exponeringar ungefär 21 respektive 0,82 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg två gånger dagligen till människa, baserat på AUC. Eftersom gastrointestinal intolerans anses bero på den lokala administreringen av den aktiva substansen, är mg/kg eller mg/m<sup>2</sup> lämpliga mått för säkerhetsmarginalen för denna toxiska reaktion. Gastrointestinal intolerans hos apa inträffade vid 15 gånger motsvarande dos i mg/kg till människa (som väger 50 kg) och 5 gånger motsvarande dos i mg/m<sup>2</sup> vid en total klinisk dos om 50 mg två gånger dagligen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mannitol (E421)  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Natriumstearyl fumarat

#### Tablettdragering

Poly(vinylalkohol) - partiellt hydrolyserad  
Titandioxid (E171)  
Makrogol  
Talk  
Gul järnoxid (E172) (för 25 mg och 50 mg tabletter)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter

5 år

#### Tivicay 25 mg filmdragerade tabletter

4 år

#### Tivicay 50 mg filmdragerade tabletter

5 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

#### Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet. Svälj inte torkmedlet.

#### Tivicay 25 mg och 50 mg filmdragerade tabletter

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Inga särskilda förvaringsanvisningar med avseende på temperatur.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med skruvkork av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten. Burkarna innehåller 30 eller 90 filmdragerade tabletter.

#### Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter

Varje burk innehåller torkmedel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2014

Datum för den senaste förnyelsen: 21 september 2018

## 10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats "<http://www.ema.europa.eu>".



## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tivicay 5 mg dispergerbara tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dispergerbar tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 5 mg dolutegravir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Dispergerbar tablett.

Vita, runda, bikonvexa tabletter med diameter cirka 6 mm, präglade med "SV H7S" på ena sidan och "5" på andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Tivicay är indicerat i kombination med andra antiretrovirala läkemedel för behandling av humant immunbristvirus (hiv) hos vuxna, ungdomar och barn från 4 veckors ålder och som väger minst 3 kg.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Tivicay ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

#### Dosering

##### *Vuxna*

*Patienter med hiv-1-infektion utan dokumenterad eller kliniskt misstänkt resistens mot läkemedel i integrasklassen*

Rekommenderad dos av dolutegravir är 30 mg (sex 5 mg dispergerbara tabletter) peroralt en gång dagligen.

Dolutegravir ska administreras två gånger dagligen hos den här populationen vid samtidig administrering med vissa läkemedel (t.ex. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir eller rifampicin). Se avsnitt 4.5.

*Patienter med hiv-1-infektion med resistens mot läkemedel i integrasklassen (dokumenterad eller kliniskt misstänkt)*

Rekommenderad dos av dolutegravir är 30 mg (sex 5 mg dispergerbara tabletter) två gånger dagligen.

I närvaro av dokumenterad resistens som innefattar Q148-mutationen +  $\geq 2$  sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I tyder modellering på att en ökad dos kan övervägas för patienter med begränsade behandlingsalternativ (färre än 2 aktiva substanser) på grund av avancerad resistens mot flera läkemedelsklasser (se avsnitt 5.2)

Beslutet att använda dolutegravir till dessa patienter ska baseras på mönstret av integrashämmarresistens (se avsnitt 5.1).

Ungdomar, barn och spädbarn från 4 veckors ålder som väger minst 3 kg

Patienter infekterade med hiv-1 utan resistens mot integrasklassen

Rekommenderad dos av dolutegravir bestäms baserat på barnets vikt och ålder (se tabell 1 och avsnitt 5.2).

**Tabell 1 Doseringsrekommendationer med dispergerbara tabletter för barn**

Kroppsvikt (kg)	Dos
3 till under 6	5 mg en gång dagligen
6 till under 10 <6 månaders ålder	10 mg en gång dagligen
≥6 månaders ålder	15 mg en gång dagligen
10 till under 14	20 mg en gång dagligen
14 till under 20	25 mg en gång dagligen
20 eller mer	30 mg en gång dagligen

Alternativt, om det föredras, kan dosen delas upp i två lika stora doser, där den ena dosen tas på morgonen och den andra på kvällen (se tabell 2 och avsnitt 5.2).

**Tabell 2 Alternativa doseringsrekommendationer med dispergerbara tabletter för barn**

Kroppsvikt (kg)	Dos
3 till under 6	---
6 till under 10 <6 månaders ålder	5 mg två gånger dagligen
≥6 månaders ålder	10 mg två gånger dagligen
10 till under 14	10 mg två gånger dagligen
14 till under 20	15 mg två gånger dagligen
20 eller mer	15 mg två gånger dagligen

Patienter infekterade med hiv-1 med resistens mot integrasklassen

Det finns inte tillräckligt med data för att kunna rekommendera en dolutegravirdos till ungdomar, barn och spädbarn med resistens mot integrashämmare.

*Filmdragerade tabletter*

Tivicay finns tillgängligt som dispergerbara tabletter för patienter från 4 veckors ålder och som väger minst 3 kg eller för patienter för vilka filmdragerade tabletter inte är lämpliga. Tivicay finns tillgängligt som filmdragerade tabletter för patienter från 6 års ålder och som väger minst 14 kg. Patienterna kan byta mellan dispergerbara tabletter och filmdragerade tabletter. Biotillgängligheten för dispergerbara tabletter och filmdragerade tabletter är dock inte jämförbar och de kan därför inte bytas ut mot varandra på milligram-till milligram-basis (se avsnitt 5.2). Exempelvis är den rekommenderade vuxendosen av dispergerbara tabletter 30 mg medan den för filmdragerade tabletter är 50 mg. Patienter som byter mellan dispergerbara och filmdragerade tabletter ska följa de specifika doseringsrekommendationerna för respektive formulering.

### *Missade doser*

Om patienten missar att ta en dos Tivicay ska patienten ta Tivicay så snart som möjligt, om det inte är dags för nästa dos inom 4 timmar. Om nästa dos ska tas inom 4 timmar ska patienten inte ta den missade dosen utan fortsätta efter det vanliga doseringsschemat.

### *Äldre*

Data om användning av dolutegravir hos patienter från 65 års ålder är begränsade. Det finns inga belägg för att äldre patienter behöver en annan dos än yngre vuxna patienter (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning (CrCl <30 ml/min, ej på dialys). Det finns inga data om patienter som står på dialys, även om några förändringar vad gäller farmakokinetiken inte förväntas hos denna population (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh A eller B). Inga data finns tillgängliga för patienter med svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh C); därför ska dolutegravir användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för dolutegravir för barn yngre än 4 veckor eller med en kroppsvikt under 3 kg har ännu inte fastställts. Data vid resistens mot integrashämmare är otillräckliga för att en dolutegravirdos till barn och ungdomar ska kunna rekommenderas. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men någon doseringsrekommendation kan inte fastställas.

## Administreringsätt

### Oral användning.

Tivicay kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2). Vid närvaro av resistens mot integrasklassen ska Tivicay helst tas med mat för att öka exponeringen (särskilt hos patienter med Q148-mutationer) (se avsnitt 5.2). De dispergerbara tablettorna kan dispergeras i dricksvatten eller sväljas hela med dricksvatten.

Vid dispergering beror volymen vatten på antalet ordinerade tabletter. Tabletten/tablettorna ska dispergeras helt innan de sväljs. Tablettorna ska emellertid inte tuggas, delas eller krossas. Från att dosen har förberetts så måste läkemedelsdosen administreras inom 30 minuter. Har det tagit längre tid än 30 minuter måste dosen sköljas ur och en ny dos förberedas. Ingående anvisningar om dispergering av tablettorna lämnas i bipacksedeln (se Bruksanvisning steg-för-steg).

Om tablettorna sväljs hel ska patienten inte svälja mer än en tablett åt gången för att minska risken för att sätta i halsen.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som är substrat för organisk katjontransportör 2 (OCT2), vilket inkluderar, men är inte begränsat till, fampridin (även kallat dalfampridin, se avsnitt 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Integrasklassresistens av särskild angelägenhet

Vid beslut att använda dolutegravir i närvaro av integrasklassresistens ska hänsyn tas till att dolutegravirs aktivitet komprometteras avsevärt för virusstammar som hyser Q148+ $\geq$ 2 sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (se avsnitt 5.1). Det är osäkert i vilken omfattning dolutegravir ger extra effekt i närvaro av sådan integrasklassresistens (se avsnitt 5.2).

## Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner vid behandling med dolutegravir har rapporterats, såsom hudutslag, konstitutionella symtom och ibland organdysfunktion, däribland allvarliga leverreaktioner. Dolutegravir och andra misstänkta läkemedel ska omedelbart sättas ut vid tecken eller symtom på överkänslighetsreaktion (inklusive, men inte uteslutande, svåra hudutslag eller utslag i kombination med förhöjda leverenzymvärden, feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, ansiktsödem, eosinofili och angioödem). Klinisk status ska kontrolleras, däribland leveraminotransferaser och bilirubin. Om man dröjer med att avbryta behandlingen med dolutegravir eller andra misstänkta aktiva substanser efter en överkänslighetsreaktion kan det leda till en livshotande allergisk reaktion.

## Immunreaktiveringssyndrom

När behandling med antiretroviral kombinationsbehandling (CART) sätts in hos hiv-infekterade patienter med allvarlig immunbrist kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppkomma och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Sådana reaktioner har vanligen observerats under de första veckorna/månaderna efter insättande av CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alla inflammationssymtom ska utredas och behandling sättas in vid behov. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreaktivering, dock är tiden till debut varierande och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstarten.

Förhöjda levervärden som överensstämmer med immunreaktiveringssyndrom observerades hos vissa patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion när dolutegravirbehandlingen sattes in. Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion. Särskilda ansträngningar bör göras för att sätta in eller upprätthålla en verksam hepatit B-behandling (i enlighet med behandlingsriktlinjer) när en dolutegravirbaserad behandling sätts in på patienter med samtidig hepatit B-infektion (se avsnitt 4.8).

## Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att dolutegravir och annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer av hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av dessa hiv-associerade sjukdomar.

## Läkemedelsinteraktioner

Faktorer som minskar exponeringen för dolutegravir ska undvikas i närvaro av integrasklassresistens. Detta inkluderar samtidig administrering med läkemedel som minskar exponeringen för dolutegravir (t.ex. magnesium- och aluminiuminnehållande antacida, järn- och kalciumtillskott, multivitaminer och inducerande preparat, etravirin (utan bostrade proteashämmare), tipranavir/ritonavir, rifampicin, johannesört och vissa antiepileptika) (se avsnitt 4.5).

Dolutegravir ökar koncentrationen av metformin. Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll (se avsnitt 4.5). Metformin elimineras renalt och det är därför viktigt att kontrollera njurfunktionen vid samtidig administrering av dolutegravir. Denna kombination kan öka risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (stadium 3a kreatininclearance [CrCl] 45-59 ml/min) och ett försiktigt förhållningssätt rekommenderas. Sänkning av metformindosen bör allvarligt övervägas.

## Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (vilket inkluderar kortikosteroidanvändning, bifosfonater, alkoholkonsumtion, grav immunsuppression, högre BMI) har fall av osteonekros rapporterats hos patienter

med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienterna ska rekommenderas att söka vård om de får ledvärk eller ledsmärter, stela leder eller problem att röra sig.

### Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider och vikt finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade behandlingsriktlinjer för hiv. Lipidrubbingar ska hanteras på ett kliniskt lämpligt sätt.

### Lamivudin och dolutegravir

Tvåkomponentsbehandling med dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen och lamivudin 300 mg en gång dagligen har undersökts i två stora randomiserade och blindade studier, GEMINI 1 och GEMINI 2 (se avsnitt 5.1). Denna regim är endast lämplig för behandling av hiv-1-infektion utan känd eller misstänkt resistens mot integrashämmarklassen eller mot lamivudin.

### Hjälpämnen

Tivicay innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av andra substanser på dolutegravirs farmakokinetik

Alla faktorer som minskar exponeringen för dolutegravir ska undvikas i närvaro av integrasklassresistens.

Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via UGT1A1. Dolutegravir är också substrat för UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp och BCRP; därför kan läkemedel som inducerar dessa enzymer sänka plasmakoncentrationen av dolutegravir och reducera den terapeutiska effekten av dolutegravir (se tabell 3). Samtidig administrering av dolutegravir och andra läkemedel som hämmar dessa enzym kan därför öka plasmakoncentrationen av dolutegravir (se tabell 3).

Absorptionen av dolutegravir minskas av vissa antacida (se tabell 3).

### Effekter av dolutegravir på farmakokinetiken hos andra substanser

*In vivo* hade dolutegravir inte någon effekt på midazolam, ett CYP3A4-substrat. Baserat på *in vivo* och/eller *in vitro* data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat för några viktigare enzymer eller transportproteiner, såsom CYP3A4, CYP2C9 och P-gp (för mer information se avsnitt 5.2).

*In vitro* hämmade dolutegravir OCT2 (renal organic cation transporter 2) och MATE-1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1). *In vivo* sågs en 10-14 procentig minskning av kreatininclearance (utsöndringsfraktionen är beroende av OCT2- och MATE-1-transport) hos patienterna. *In vivo* kan dolutegravir öka plasmakoncentrationen av läkemedel vars utsöndring är beroende av OCT2 och/eller MATE-1 (t.ex. fampridin (även kallat dalfampridin) och metformin) (se tabell 3).

*In vitro* hämmade dolutegravir de renala upptagstransportörerna, organiska anjonstransportörerna (OAT1) och OAT3. Baserat på avsaknaden av effekt på *in vivo*-farmakokinetik hos OAT-substratet tenofovir är *in vivo*-hämmning av OAT1 osannolik. Hämmning av OAT3 har inte studerats *in vivo*. Dolutegravir kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel vars utsöndring är beroende av OAT3.

Fastställda och teoretiska interaktioner med vissa antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel redovisas i tabell 3.

### Interaktionstabell

Interaktioner mellan dolutegravir och samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 3 (ökningar visas med "↑", minskningar med "↓", ingen förändring med "↔", arean under koncentration vs. tid-kurvan som "AUC" och maximal observerad koncentration som "C<sub>max</sub>", koncentration vid slutet av doseringsintervall som "C<sub>τ</sub>").

**Tabell 3: Läkemedelsinteraktioner**

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<b>Antivirala medel mot hiv-1</b>		
<i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Etravirin (utan bostrade proteashämmare)	Dolutegravir↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin↔ (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Etravirin utan bostrade proteashämmare minskade plasmakoncentrationen av dolutegravir. Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir ska ges två gånger dagligen vid samtidig administrering av etravirin utan bostrade proteashämmare. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. Dolutegravir ska inte användas tillsammans med etravirin hos INI-resistenta patienter om inte atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir eller lopinavir/ritonavir administreras samtidigt (se längre ner i tabellen).
Lopinavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28%  LPV ↔ RTV ↔	Ingen dosjustering krävs.
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  DRV ↔ RTV ↔	Ingen dosjustering krävs.
Efavirenz	Dolutegravir↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historiska kontroller) (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir ska ges två gånger dagligen vid samtidig administrering av efavirenz. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. I närvaro av integrasklassresistens ska alternativa kombinationer som inte inkluderar efavirenz övervägas (se avsnitt 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir↓ (Inte studerats, en reduktion i exponering liknande den som observerats med efavirenz är att förvänta på grund av induktion)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir ska ges två gånger dagligen vid samtidig administrering av nevirapin. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen.

		I närvaro av integrasklassresistens ska alternativa kombinationer som inte inkluderar nevirapin övervägas (se avsnitt 4.4).
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Proteashämmare</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (historiska kontroller) (hämmning av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	Ingen dosjustering krävs.  Dosen av Tivicay ska inte vara högre än 30 mg två gånger dagligen vid kombination med atazanavir (se avsnitt 5.2) på grund av brist på data.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hämmning av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	Ingen dosjustering krävs.  Dosen av Tivicay ska inte vara högre än 30 mg två gånger dagligen vid kombination med atazanavir (se avsnitt 5.2) på grund av brist på data.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir ska ges två gånger dagligen vid samtidig administrering av tipranavir/ritonavir. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. I närvaro av integrasklassresistens ska denna kombination undvikas (se avsnitt 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	Ingen dosjustering krävs vid frånvaro av integrasklassresistens. I närvaro av integrasklassresistens ska alternativa kombinationer som inte inkluderar fosamprenavir/ritonavir övervägas.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>24</sub> ↓ 38 % (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	Ingen dosjustering krävs.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔	Ingen dosjustering krävs.

	AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	
<b>Andra antivirala medel</b>		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir förändrade inte plasmakoncentrationen av dolutegravir i kliniskt relevant omfattning. Dolutegravir förändrade inte plasmakoncentrationen av daclatasvir. Ingen dosjustering krävs.
<b>Andra läkemedel</b>		
<i>Kaliumkanalblockerare</i>		
Fampridin (även kallat dalfampridin)	Fampridin ↑	Samtidig administrering med dolutegravir kan orsaka krampanfall på grund av ökad plasmakoncentration av fampridin via hämning av OCT2-transportör; samtidig administrering har inte studerats. Samtidig administrering av fampridin och dolutegravir är kontraindicerad.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir ska ges två gånger dagligen vid samtidig administrering av karbamazepin. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. När det är möjligt ska alternativ till karbamazepin användas till INI-resistenta patienter.
Oxkarbazepin Fenytoin Fenobarbital	Dolutegravir ↓ (Inte studerats, minskning förväntad på grund av induktion av UGT1A-1 och CYP3A-enzym, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir ska ges två gånger dagligen vid samtidig administrering av dessa metabola inducerare. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. När det är möjligt ska alternativa kombinationer som inte innehåller dessa metabola inducerare användas till INI-resistenta patienter.
<i>Antimykotika (azoler)</i>		
Ketokonazol Flukonazol Itrakonazol Posakonazol Vorikonazol	Dolutegravir ↔ (inte studerats)	Ingen dosjustering krävs. Baserat på data för andra CYP3A4-hämmare, förväntas ingen ökad koncentration.
<i>Örtpreparat</i>		
Johannesört	Dolutegravir ↓ (Inte studerats, minskning förväntad på grund av induktion av UGT1A-1 och CYP3A-enzym, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir ska ges två gånger dagligen vid samtidig administrering av johannesört. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. När det är möjligt ska alternativa kombinationer som inte innehåller johannesört användas till INI-resistenta patienter.
<i>Antacida och kosttillskott</i>		
Antacida innehållande magnesium/aluminium	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %	Antacida innehållande magnesium/aluminium ska intas väl separerat i tid från administrering av



	(Komplexbindning till polyvalenta joner)	dolutegravir (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före).
Kalciumtillskott	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	Kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer ska intas väl separerat i tid från administrering av dolutegravir (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före).
Järntillskott	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin	Metformin Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Dosjustering av metformin ska övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av dolutegravir och metformin, för att bevara glykemisk kontroll. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosjustering av metformin övervägas vid samtidig administrering av dolutegravir med tanke på den ökade risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion på grund av ökad koncentration av metformin (avsnitt 4.4).
<i>Medel mot mykobakterier</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir ska ges två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin i frånvaro av integrasklassresistens. Hos pediatrika patienter ska den viktbaserade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. I närvaro av integrasklassresistens ska denna kombination undvikas (se avsnitt 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 %	Ingen dosjustering krävs.

	(induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir visade ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) och progesteron. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs när dessa administreras samtidigt som dolutegravir.
<i>Analgetika</i>		
Metadon	Dolutegravir: ↔ Metadon ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>τ</sub> ↓ 1 %	Ingen dosjustering är nödvändig för något av medlen.

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska få rådgivning med avseende på den potentiella risken för neuralrördefekter med dolutegravir (se nedan), och effektiva preventivmedel ska även övervägas.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska nyttan och riskerna med att fortsätta behandlingen med dolutegravir diskuteras med patienten.

### Graviditet

Humandata från en övervakningsstudie över graviditetsutfall i Botswana visar en liten ökning av neuralrördefekter; 7 fall på 3 591 förlossningar (0,19 %; 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) hos mödrar som tog regimer innehållande dolutegravir vid tidpunkten för befruktning jämfört med 21 fall på 19 361 förlossningar (0,11 %; 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) hos kvinnor som exponerades för regimer utan dolutegravir vid tidpunkten för befruktning.

Incidensen av neuralrördefekter i den allmänna befolkningen varierar från 0,5–1 fall per 1 000 levande födda (0,05–0,1 %). De flesta neuralrördefekter inträffar inom embryoutvecklingens första 4 veckor efter befruktningen (cirka 6 veckor efter den senaste menstruationen). Om graviditet konstateras under första trimestern medan behandling med dolutegravir pågår ska nyttan och riskerna med fortsatt behandling med dolutegravir kontra byte till en annan antiretroviral regim diskuteras med patienten. Hänsyn ska tas till gestationsåldern och den kritiska tidsperioden med avseende på utveckling av neuralrördefekter.

Analyser av data från det antiretrovirala graviditetsregistret (Antiretroviral Pregnancy Registry) tyder inte på någon ökad risk för betydande missbildningar hos över 600 kvinnor som exponerades för dolutegravir under graviditeten. Dessa data är dock för närvarande otillräckliga för en analys av risken för neuralrördefekter.

I djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inga oönskade utvecklingseffekter, inräknat neuralrördefekter, identifierats (se avsnitt 5.3).

Över 1 000 resultat från exponering under graviditetens andra och tredje trimester visade inga tecken på en ökad risk för toxiska effekter hos foster eller nyfödda. Dolutegravir kan användas under graviditetens andra och tredje trimester när den förväntade nyttan överväger den eventuella risken för fostret.

Dolutegravir passerar placentan hos människor. Hos gravida kvinnor som lever med hiv var mediankoncentrationen av dolutegravir i fostrets navelsträng uppskattningsvis 1,3 gånger större jämfört med moderns perifera plasmakoncentration.

Det finns otillräcklig information gällande dolutegravirs effekter på nyfödda barn.

#### Amning

Dolutegravir utsöndras i små mängder i bröstmjölk (en median på 0,033 har visats som kvot mellan dolutegravir i bröstmjölk och dolutegravir i moderns plasma). Det finns otillräcklig information om dolutegravirs effekter på nyfödda/spädbarn.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina spädbarn.

#### Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av dolutegravir på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier tyder inte på några effekter av dolutegravir på manlig eller kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Patienterna ska informeras om att yrsel har rapporterats vid behandling med dolutegravir. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen hos dolutegravir ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen som sågs hos en enskild patient var överkänslighetsreaktion med utslag och allvarlig leverpåverkan (se avsnitt 4.4). De vanligaste behandlingsorsakade biverkningarna var illamående (13 %), diarré (18 %) och huvudvärk (13 %).

#### Tabell över biverkningar

De biverkningar som bedömdes kunna ha ett åtminstone möjligt samband med dolutegravir anges indelade efter organsystem, organklass och absolut frekvens. Frekvenserna anges som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 4 Biverkningar**

<b>Immunsystemet</b>	Mindre vanliga	Överkänslighet (se avsnitt 4.4)
	Mindre vanliga	Immunreaktiveringssyndrom (se avsnitt 4.4)**
<b>Psykiska störningar</b>	Vanliga	Insomni
	Vanliga	Onormala drömmar
	Vanliga	Depression
	Vanliga	Oro
	Mindre vanliga	Panikattack
	Mindre vanliga	Självordstankar*, självmordsförsök* *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
	Sällsynta	Fullbordat självmord* *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Diarré
	Vanliga	Kräkningar
	Vanliga	Flatulens
	Vanliga	Smärtor i övre buken
	Vanliga	Buksmärtor
	Vanliga	Besvär från buken
<b>Lever och gallvägar</b>	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT)
	Mindre vanliga	Hepatit
	Sällsynta	Akut leversvikt, förhöjt bilirubin***
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Vanliga	Utslag
	Vanliga	Klåda
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mindre vanliga	Artralgi
	Mindre vanliga	Myalgi
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Vanliga	Trötthet
<b>Undersökningar</b>	Vanliga	Förhöjt kreatinfosfokinas (CPK), ökad vikt

\*\*se nedan under Beskrivning av ett urval biverkningar.

\*\*\* i kombination med förhöjda transaminaser.

## Beskrivning av ett urval biverkningar

### *Förändrade laboratorievärden*

Förhöjt serumkreatinin inträffade under den första veckan med dolutegravir-behandling och förblev stabilt i 48 veckor. Efter 48 veckors behandling var den genomsnittliga förändringen från baslinjen 9,96 µmol/l. Kreatininförhöjningen var likartad vid olika bakgrundsterapier. Dessa förändringar anses inte vara kliniskt relevanta eftersom de inte avspeglar någon förändring av glomerulär filtrationshastighet.

### *Samtidig infektion med hepatit B eller C*

I fas III-studier deltog patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion under förutsättning att levervärdena vid baslinjen inte var högre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Generellt sett var säkerhetsprofilen för patienter med samtidig hepatit B och/eller C jämförbar med den som sågs hos patienter utan samtidig hepatit B- eller C-infektion, men frekvensen onormala ASAT- eller ALAT-värden var högre i undergruppen med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion i alla behandlingsgrupper. Förhöjda levervärden som överensstämde med immunreaktiveringssyndrom observerades hos en del försökspersoner som hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion när behandlingen med dolutegravir inleddes, särskilt hos dem vars behandling mot hepatit B sattes ut (se avsnitt 4.4).

### *Immunreaktiveringssyndrom*

Hos hiv-smittade patienter med svår immunbrist när CART-behandlingen sätts in kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner utvecklas. Autoimmuna sjukdomar (såsom Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats. Dock är tiden till debut varierande och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

## Pediatrik population

Baserat på tillgängliga data från de pågående studierna P1093 (ING112578) och ODYSSEY (201296) på 172 spädbarn, barn och ungdomar (från 4 veckors ålder till <18 år och med en vikt på minst 3 kg), som fick rekommenderade doser av dispergerbara eller filmdragerade tabletter en gång dagligen, observerades inga ytterligare biverkningar utöver de som iaktogs hos den vuxna populationen.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## **4.9 Överdoser**

Erfarenheten av överdosering av dolutegravir är hittills begränsad.

Begränsade erfarenheter av enstaka höga doser (upp till 250 mg filmdragerade tabletter till friska försökspersoner) visade inga specifika symtom eller tecken, förutom de som redovisats som biverkningar.

Den fortsatta behandlingen bör ske efter klinisk indikation eller enligt rekommendation från nationell giftinformationscentral, där sådan finns. Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av dolutegravir. Vid en överdosering ska patienten ges understödande behandling och lämplig övervakning ska sättas in efter behov. Eftersom dolutegravir är högggradigt bundet till plasmaproteriner elimineras det sannolikt inte i någon högre utsträckning genom dialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, övriga virushämmande medel, ATC-kod: J05AJ03

### Verkningsmekanism

Dolutegravir hämmar hiv-integras genom att binda till den aktiva platsen för integras och blockera överföringen av DNA(deoxyribonukleinsyra)-strängen vid integreringen av retroviralt DNA, ett avgörande steg i replikeringen av hiv-virus.

### Farmakodynamisk effekt

#### *Antiviral aktivitet i cellodling*

IC<sub>50</sub> för dolutegravir i skilda laborierstammar där man använde PBMC var 0,5 nM. När man använde MT-4-celler varierade värdet mellan 0,7 och 2 nM. Liknande IC<sub>50</sub>-värden sågs för kliniska isolat utan större skillnader mellan subtyperna: i en panel med 24 hiv-1-isolat av subtyp A, B, C, D, E, F och G och grupp O var IC<sub>50</sub> i genomsnitt 0,2 nM (intervall 0,02–2,14). IC<sub>50</sub> för 3 hiv-2-isolat var i genomsnitt 0,18 nM (intervall 0,09–0,61).

#### *Antiviral aktivitet vid kombination med andra antivirala medel*

Ingen antagonistisk effekt *in vitro* sågs vid användning av dolutegravir och andra testade antiretrovirala medel: stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok och raltegravir. Dessutom sågs ingen antagonistisk effekt för dolutegravir, och adefovir och ribavarin hade inte heller någon uppenbar effekt på dolutegravirs aktivitet.

#### *Effekt av humant serum*

I 100 % humant serum var den genomsnittliga proteinkoncentrationsförändringen 75-faldig, vilket resulterade i ett proteinjusterat IC<sub>90</sub> på 0,064 µg/ml.

### Resistens

#### *Resistens in vitro*

Seriepassage används för att studera resistensutveckling *in vitro*. Vid användning av laborierstammen HIV-1 IIIIB under 112 dagars passage uppkom selekterade mutationer långsamt, med substitutioner på position S153Y och F vilket resulterade i en maximal fold change (FC) på 4 (intervall 2-4). Dessa mutationer selekterades inte hos patienter som behandlades med dolutegravir i de kliniska studierna. Vid användning av stam NL432 selekterades mutation E92Q (FC 3) och G193E (också FC 3). E92Q-mutationen har selekterats hos patienter med preexisterande raltegravirresistens som sedan behandlats med dolutegravir (anges som sekundära mutationer för dolutegravir).

I andra selekteringsexperiment med kliniska isolat av subtyp B sågs mutation R263K i alla de fem isolaten (efter 20 veckor och framåt). I isolat av subtyp C (n=2) och A/G (n=2) selekterades integrassubstitution R263K i ett isolat och G118R i två isolat. R263K rapporterades hos två ART-erfarna, INI-naiva patienter med subtyp B och C i det kliniska programmet, men inga effekter sågs på känsligheten för dolutegravir *in vitro*. G118R sänker känsligheten för dolutegravir hos lägesspecifika mutanter (FC 10) men kunde inte detekteras hos patienter som fick dolutegravir i fas III-programmet.

De primära mutationerna för raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q och T66I) påverkar inte känsligheten *in vitro* för dolutegravir som enskilda mutationer. När sekundära integrashämmarassocierade mutationer (för raltegravir/elvitegravir) läggs till dessa primära mutationer i experiment med lägesspecifika mutanter, förblir känsligheten för dolutegravir oförändrad (FC <2 jämfört med vildtypvirus), förutom vid Q148-mutationer då ett FC på 5–10 eller högre ses för kombinationer med vissa sekundära mutationer. Effekten av Q148-mutationerna (H/R/K) kunde också verifieras i experiment med lägesspecifika mutanter. Vid seriepassage med stam NL432, då man initialt har lägesspecifika mutanter med N155H eller E92Q, sågs ingen ytterligare resistens (FC oförändrat omkring 1). Om man däremot började med mutanter med mutationen Q148H (FC 1), sågs flera olika sekundära mutationer med efterföljande ökning av FC-värdena till >10.

Ett kliniskt relevant fenotypiskt cut-off-värde (FC kontra vildtypvirus) har inte fastställts; genotypisk resistens var en bättre prediktor för utfallet.

Sjuhundrafem raltegravirresistenta isolat från patienter som tidigare behandlats med raltegravir analyserades avseende känslighet för dolutegravir. Dolutegravir har ett FC mindre än eller likvärdigt med 10 mot 94 % av de 705 isolaten.

#### *Resistens in vivo*

Hos tidigare obehandlade patienter som fick dolutegravir + 2 NRTI i fas IIb och fas III sågs ingen resistensutveckling mot integrasklassen eller mot NRTI-klassen (n=1118, uppföljning efter 48-96 veckor). Hos tidigare obehandlade patienter som fick dolutegravir + lamivudin i GEMINI-studierna till och med vecka 144 (n=716) sågs ingen resistensutveckling mot integrasklassen eller mot NRTI-klassen.

Hos patienter med tidigare behandlingssvikt, men som var behandlingsnaiva avseende integraser (SAILING-studien), observerades integrashämmarsubstitutioner hos 4 av 354 patienter (uppföljning vid 48 veckor) som behandlades med dolutegravir, vilket gavs i kombination med en av prövaren vald bakgrundsregim (BR). Av dessa fyra hade två försökspersoner en unik R263K-integrassubstitution, med maximal FC på 1,93, en person hade en polymorf V151V/I-integrassubstitution, med maximal FC på 0,92, och en person hade redan befintliga integrasmutationer och antas ha exponerats för integras eller smittats med integrasresistent virus genom överföring. R263K-mutationen selekterades även *in vitro* (se ovan).

Vid integrasklassresistens (VIKING-3-studien) selekterades följande mutationer hos 32 patienter med, enligt protokollet, fastställd virologisk svikt (PDVF) till och med vecka 24 och med parade genotyper (samtliga behandlade med 50 mg dolutegravir filmdragerade tabletter två gånger dagligen + optimerad bakgrundsterapi): 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) och N155H (n=1) och E157E/Q (n=1). Integrasresistens som utvecklades under behandlingen uppträdde oftast hos patienter med tidigare Q148-mutation (vid baslinjen eller historiskt). Ytterligare fem personer upplevde PDVF mellan vecka 24 och 48, och 2 av dessa 5 hade behandlingsorsakade mutationer. Behandlingsorsakade mutationer eller blandning av mutationer som observerades var L74I (n=1), N155H (n=2).

Studien VIKING-4 undersökte dolutegravir (plus optimerad bakgrundsbehandling) hos 30 försökspersoner med primär genotypisk resistens mot INI vid screening. De mutationer som utvecklades under behandling överensstämde med dem som observerades i studien VIKING-3.

Hos pediatrika patienter med tidigare behandlingssvikt, men som var naiva för integrasklassen, observerades integrashämmarsubstitutionen G118R hos 5/159 patienter behandlade med dolutegravir, givet i kombination med en av prövaren vald bakgrundsregim. Av dessa fem hade 4 studiedeltagare ytterligare integrasassocierade substitutioner enligt följande: L74M, E138E/K, E92E/Q och T66I. Fyra av de 5 studiedeltagarna med förekomst av G118R hade fenotypisk information tillgänglig. Dolutegravir FC (fold change i jämförelse med virus av vildtyp) för dessa fyra studiedeltagare var 6 till 25-faldig.

#### Effekter på EKG

Inga relevanta effekter sågs på QTc-intervallet vid doser som var omkring tre gånger högre än den kliniska dosen.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### Tidigare obehandlade patienter

Effekten av dolutegravir hos hiv-smittade behandlingsnaiva patienter baseras på analyser av data vid 96 veckor från två randomiserade, internationella, dubbelblinda, aktivt kontrollerade prövningar, SPRING-2 (ING113086) och SINGLE (ING114467). Detta stöds av 96 veckors data från en öppen, randomiserad och aktivt kontrollerad studie, FLAMINGO (ING114915) och ytterligare data från den öppna fasen av SINGLE till vecka 144. Effekten av dolutegravir i kombination med lamivudin hos vuxna stöds av 144-veckorsdata

från två identiska, 148-veckors, randomiserade, dubbelblinda multicenterstudier för non-inferiority, GEMINI 1 (204861) och GEMINI 2 (205543).

I SPRING-2 randomiserades 822 vuxna patienter och fick minst en dos av antingen 50 mg dolutegravir filmdragerade tabletter en gång dagligen eller raltegravir (RAL) 400 mg två gånger dagligen, båda administrerades tillsammans med antingen ABC/3TC eller TDF/FTC. Patienternas medianålder vid baslinjen var 36 år, 14 % var kvinnor, 15 % icke-ljushyade, 11 % hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion och 2 % var i CDC-stadium C. Dessa karakteristika var desamma i båda behandlingsgrupperna.

I SINGLE-studien randomiserades 833 försökspersoner och fick minst en dos av antingen 50 mg dolutegravir filmdragerade tabletter en gång dagligen med fast dos abakavir-lamivudin (dolutegravir + ABC/3TC) eller fast dos efavirenz-tenofovir-emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Patienternas medianålder vid baslinjen var 35 år, 16 % var kvinnor, 32 % icke-ljushyade, 7 % hade samtidig hepatit C-infektion och 4 % var i CDC-stadium C. Dessa karakteristika var desamma i båda behandlingsgrupperna.

Primärt effektmått och andra resultat vid vecka 48 (inkluderande resultat för viktiga kovariat vid baslinjen) för SPRING-2 och SINGLE redovisas i tabell 5.

**Tabell 5 Respons i SPRING-2 och SINGLE vid 48 veckor (snapshotalgoritm, <50 kopior/ml)**

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg en gång dagl. + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg två ggr dagl. + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC en gång dagl. N=414	EFV/TDF/FTC en gång dagl. N=419
<b>Hiv-1 RNA &lt;50 kopior/ml</b>	88 %	85 %	88 %	81 %
<b>Behandlingsdifferens*</b>	2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % CI: 2,5 %, 12,3 %)	
<b>Ingen virologisk respons†</b>	5 %	8 %	5 %	6 %
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml baserat på kovariater vid baslinjen</b>				
<b>Virusmängd vid baslinjen (kopior/ml)</b>				
≤100 000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
>100 000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
<b>CD4+ vid baslinjen (celler/mm<sup>3</sup>)</b>				
<200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 till <350	128/144 (89 %)	118/139 (85 %)	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥350	190/212 (90 %)	199/222 (90 %)	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>Bakgrunds-NRTI</b>				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	Ej rel.	Ej rel.
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	Ej rel.	Ej rel.
<b>Kön</b>				
Män	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Kvinnor	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Ras</b>				
Ljushyade	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikan/afrikanskt påbrå/annat	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Ålder (år)</b>				
<50	324/370 (88 %)	312/365 (85 %)	319/361 (88 %)	302/375 (81 %)
≥50	37/41 (90 %)	39/46 (85 %)	45/53 (85 %)	36/44 (82 %)
Median CD4-förändring från baslinjen	230	230	246‡	187‡
*Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen.				
† Omfattar personer som bytte bakgrundsregim (BR) till en ny klass, eller bytte BR som inte tilläts enligt				



protokollet eller på grund av bristande effekt före vecka 48 (gäller enbart SPRING-2), patienter som avbröt behandlingen före vecka 48 på grund av försämrade effekt och personer som har  $\geq 50$  kopior inom de 48 veckorna.

‡ Justerad genomsnittlig differens var statistiskt signifikant ( $p < 0,001$ )

Vid vecka 48 var dolutegravir inte sämre än raltegravir i SPRING-2-studien och i SINGLE-studien var dolutegravir+ABC/3TC överlägsen efavirenz (EFV)/TDK/FTC ( $p=0,003$ ), tabell 5 ovan. Mediantiden till virussuppression i SINGLE var kortare för de patienter som fick dolutegravir (28 vs 84, ( $p < 0,0001$ ), analyserna var förspecificerad och justerade avseende multiplicitet).

Resultaten vid vecka 96 stämde överens med de som sågs vid vecka 48. I SPRING-2 var dolutegravir fortfarande inte sämre än raltegravir (viral suppression hos 81 % vs 76 % av patienterna) och med en medianförändring av antalet CD4+T-celler på 276 vs 264 celler/mm<sup>3</sup>. I SINGLE var dolutegravir + ABC/3TC fortfarande överlägsen EFV/TDF/FTC (viral suppression hos 80 % vs 72 %, behandlingsskillnad 8,0 % (2,3, 13,8),  $p=0,006$ , och med en justerad genomsnittlig förändring av antalet CD4+T-celler på 325 vs 281 celler/mm<sup>3</sup>. Vid vecka 144 i den öppna fasen av SINGLE var virologisk suppression bibehållen, dolutegravir + ABC/3TC-armen (71%) var överlägsen jämfört med EFV/TDF/FTC-armen (63 %) och behandlingsdifferensen var 8,3 % (2,0, 14,6).

I FLAMINGO (ING114915), en öppen, randomiserad och aktivt kontrollerad studie fick 484 hiv-1-infekterade behandlingsnaiva vuxna en dos av antingen 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen ( $n=242$ ) eller darunavir / ritonavir (DRV/r ) 800 mg/100 mg en gång dagligen ( $n=242$ ), båda administrerades med antingen ABC/3TC eller TDF/FTC. Vid baslinjen var medianåldern för patienterna 34 år, 15 % var kvinnor, 28 % icke ljushyade, 10 % hade hepatit B och/eller C-infektion, och 3 % var CDC klass C; dessa egenskaper var liknande mellan behandlingsgrupperna. Virologisk suppression (hiv-1-RNA  $< 50$  kopior/ml) i dolutegravirgruppen (90 %) var överlägsen den i DRV/r-gruppen (83 %) vid 48 veckor. Den justerade skillnaden i andel och 95 % CI var 7,1 % (0,9, 13,2),  $p=0,025$ . Vid 96 veckor var virologisk suppression i dolutegravirgruppen (80 %) överlägsen jämfört med DRV/r-gruppen (68 %), (justerad behandlingsdifferens [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % CI: [4,7, 20,2]).

I GEMINI 1 (204861) och GEMINI 2 (205543), identiska 148-veckors, randomiserade, dubbelblinda studier, randomiserades 1433 hiv-1-infekterade vuxna som var naiva för antiretroviral behandling till antingen en tvåkomponentsbehandling med dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter plus lamivudin 300 mg en gång dagligen eller en trekomponentsbehandling med dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen och en kombinationsdos av TDF/FTC. De rekryterade patienterna hade hiv-1-RNA i plasma mellan 1000 kopior/ml och  $\leq 500\,000$  kopior/ml vid screening. I den poolade analysen var patienternas genomsnittliga ålder 33 år, 15 % var kvinnor, 31 % var icke-ljushyade, 6 % hade samtidig hepatit C-infektion och 9 % var i CDC-stadium 3 vid baslinjen. Cirka en tredjedel av patienterna var infekterade med en icke-B-subtyp av hiv; dessa karakteristiska var likartade i behandlingsgrupperna. Vid vecka 48 var den virologiska suppressionen (hiv-1-RNA  $< 50$  kopior/ml) i gruppen som fick dolutegravir plus lamivudin inte sämre än i gruppen som fick dolutegravir plus TDF/FTC, vilket framgår av tabell 6. Resultaten av den poolade analysen överensstämde med resultaten i de enskilda studierna, för vilka det primära effektmåttet (skillnad i andel med hiv-1-RNA i plasma  $< 50$  kopior/ml vid vecka 48 baserat på snapshotalgoritmen) uppfylldes. Den justerade skillnaden var -2,6 % (95 % CI: -6,7; 1,5) för GEMINI 1 och -0,7 % (95 % CI: -4,3; 2,9) för GEMINI 2 med en förspecificerad non-inferiority-marginal på 10 %.

**Tabell 6 Respons ( $< 50$  kopior/ml, snapshot) i GEMINI 1 + 2, poolade data vid vecka 48.**

	<b>Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)</b>	<b>Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)</b>
Alla patienter	655/716 (91)	669/717 (93)
	Justerad skillnad -1,7 % (CI95 -4,4, 1,1) <sup>a</sup>	
Hiv-1-RNA vid baslinjen		
$\leq 100\,000$ kopior/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
$> 100\,000$ kopior/ml	129/140 (92)	138/153 (90)

Antal CD4+ vid baslinjen		
≤200 kopior/mm <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 kopior/mm <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
Hiv-1-subtyp		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Icke-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound till och med vecka 48 <sup>b</sup>	6 (<1)	4 (<1)
Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från baslinjen vid vecka 48, celler/mm <sup>3</sup>	224	217
<sup>a</sup> justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen: Hiv-1-RNA i plasma (≤100 000 kopior/ml mot >100 000 kopior/ml) och antal CD4+-celler (≤200 celler/mm <sup>3</sup> mot >200 celler/mm <sup>3</sup> ). <sup>b</sup> Bekräftade hiv-1-RNA-nivåer i plasma på ≥200 kopior/ml efter tidigare bekräftad suppression till <200 kopior/ml.		

Vid vecka 96 och vecka 144 i GEMINI-studierna var den lägre gränsen av det 95 %-iga konfidensintervallet för den justerade behandlingsskillnaden avseende andelen patienter med hiv-1-RNA <50 kopior/ml (snapshot) högre än noninferioritetsmarginalen på -10 %, såväl för de enskilda studierna som för den poolade analysen. Se tabell 7.

**Tabell 7 Virologiska utfall i GEMINI 1 + 2, poolade data vid vecka 96 och vecka 144 (snapshotsalgoritm)**

	Poolade data från GEMINI-1 och GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	Vecka 96		Vecka 144	
<b>Hiv-1-RNA &lt; 50 kopior/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Behandlingsskillnad†</b> (95 % konfidensintervall)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Inget virologiskt svar</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Orsaker</u>				
Data i fönstret, ≥ 50 kopior/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Avbröt, utebliven effekt	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Avbröt, andra skäl, ≥ 50 kopior/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Förändring av ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Inga virologiska data i 96-/144-veckorsfönstret</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Orsaker</u>				
Avbröt studien på grund av biverkning eller död	3 %	3 %	4 %	4 %
Avbröt studien av andra skäl	8 %	5 %	11 %	9 %
Uppföljningsbortfall	3 %	1 %	3 %	3 %
Återkallade samtycket	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokollavvikelser	1 %	1 %	2 %	1 %
Läkarens beslut	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Data saknas för fönstret, kvar i studien	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
DTG = Dolutegravir				
* Resultaten av den poolade analysen ligger i linje med resultaten för de enskilda studierna				
† Baserat på CMH-stratifierad analys med justering för följande stratifieringsfaktorer vid baslinjen: Hiv-1-RNA i plasma (≤ 100 000 kopior/ml mot > 100 000 kopior/ml) och antal CD4+-celler (≤ 200 celler/mm <sup>3</sup> mot > 200 celler/mm <sup>3</sup> ). Poolad analys även stratifierad per studie. Bedömt med användning av en noninferioritetsmarginal på 10 %.				
N = Antal patienter i vardera behandlingsgruppen.				

Den genomsnittliga ökningen av antalet CD4+ T-celler till och med vecka 144 var 302 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus lamivudin-armen och 300 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin-armen.

#### *Behandlingsorsakad resistens hos tidigare obehandlade patienter med behandlingssvikt*

Till och med vecka 96 i SPRING-2 och FLAMINGO och vecka 144 i SINGLE sågs inga fall av behandlingsorsakad primär resistens mot integrashämmare eller mot NRTI-preparat i grupperna med dolutegravir. Samma frånvaro av behandlingsorsakad resistens var också fallet för patienter som behandlades med darunavir/r i jämförelsegruppen i FLAMINGO. I SPRING-2 svarade fyra patienter i RAL-gruppen inte på behandlingen och fick omfattande NRTI-mutationer och en person utvecklade resistens mot raltegravir. I SINGLE fick sex patienter i EFV/TDF/FTC-gruppen inget behandlingssvar med mutationer associerade med NRTI-resistens. En person utvecklade en omfattande NRTI-mutation. Till och med vecka 144 i GEMINI 1 och GEMINI 2 sågs inga fall av behandlingsorsakad resistens mot integrashämmare eller mot NRTI-preparat varken i gruppen som fick dolutegravir + 3TC eller i jämförelsegruppen som fick dolutegravir + TDF/FTC.

#### *Patienter med tidigare behandlingssvikt som ej exponerats för integrasklassen*

I den internationella, dubbelblinda multicenterstudien SAILING (ING111762), randomiserades 719 hiv-1-smittade patienter som tidigare fått antiretroviral behandling (ART) till antingen dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter en gång dagligen eller raltegravir 400 mg två gånger dagligen med en av prövaren vald bakgrundsregim som bestod av högst två substanser (varav minst en fullt aktiv substans). Vid baslinjen

var patienternas medianålder 43 år, 32 % var kvinnor, 50 % var icke-ljushyade, 16 % hade samtidig infektion med hepatit B- och/eller C och 46 % var i CDC-stadium C. Alla patienter uppvisade resistens mot minst två klasser av ART och 49 % av patienterna uppvisade resistens mot minst tre klasser av ART vid baslinjen.

Resultat vecka 48 (inkluderande resultat för viktiga kovariat vid baslinjen) för SAILING visas i tabell 8.

**Tabell 8 Respons i SAILING vid 48 veckor (snapshotalgoritm, <50 kopior/ml)**

	<b>Dolutegravir 50 mg en gång dagl. + BR N=354§</b>	<b>RAL 400 mg två ggr dagl. + BR N=361§</b>
<b>Hiv-1 RNA &lt;50 kopior/ml</b>	71 %	64 %
Justerad behandlingsdifferens‡	7,4 % (95 % CI: 0,7 %, 14,2 %)	
<b>Ingen virologisk respons</b>	20 %	28 %
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml baserat på kovariater vid baslinjen</b>		
<b>Virusmängd vid baslinjen (kopior/ml)</b>		
<50 000 kopior/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
>50 000 kopior/ml	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
<b>CD4+ vid baslinjen (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
<50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 till <200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 till <350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥350	77/99 (78 %)	71/98 (73 %)
<b>Bakgrundsregim</b>		
Genotypiskt känslighetsscore* <2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Genotypiskt känslighetsscore* =2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
<b>Användning av DRV i bakgrundsregimen</b>		
Ingen DRV använd	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
DRV använd med primära PI mutationer	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
DRV använd utan primära PI mutationer	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
<b>Kön</b>		
Män	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Kvinnor	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
<b>Ras</b>		
Ljushyade	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerikanskt/afrikanskt påbrå/ annat	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
<b>Ålder (år)</b>		
<50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
<b>Hiv-subtyp</b>		
Subtyp B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Subtyp C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Övriga†	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Genomsnittlig ökning av CD4+T-celler (celler/mm <sup>3</sup> )	162	153
‡ Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen. § 4 personer uteslöts från effektanalysen på grund av tveksamma data på en studieklinik * Genotypiskt känslighetsscore (Genotypic Susceptibility Score, GSS) definierades som totalt antal ART i bakgrundsregimen för vilka en deltagares virusisolat var känsliga vid baslinjen i genotypiska resistenstester. † Andra subtyper var: Komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), alla övriga <10.		

I SAILING-studien var virussuppressionen (hiv-1 RNA <50 kopior/ml) i Tivicay-gruppen (71 %) statistiskt högre än i raltegravirgruppen (64 %) vecka 48 (p=0,03).

Statistiskt färre patienter fick behandlingssvikt med behandlingsinducerad integrasresistens på Tivicay (4/354, 1 %) än på raltegravir (17/361, 5 %) ( $p=0,003$ ) (se avsnittet ”Resistens in vivo” för detaljer).

Patienter med tidigare behandlingssvikt som inkluderar en integrashämmare (och integrasklassresistens)

I den öppna, enarmade multicenterstudien VIKING 3 (ING112574) fick hiv-1-infekterade vuxna som tidigare behandlats med ART med virologisk svikt och aktuella eller historiska belägg för raltegravir- och/eller elvitegravirresistens en 50 mg dos av Tivicay filmdragerade tabletter två gånger dagligen med aktuell sviktande bakgrundsregim under 7 dagar men med optimal bakgrunds-ART från och med dag 8. Till studien rekryterades 183 patienter, varav 133 var INI-resistenta vid screeningen och 50 hade enbart historiska belägg för resistens (ej resistens vid screeningen). Raltegravir/elvitegravir ingick i den aktuella sviktande behandlingsregimen hos 98/183 patienter (ingick i tidigare sviktande behandlingsregimer hos de övriga). Vid baslinjen var patienternas medianålder 48 år, 23 % var kvinnor, 29 % var icke-ljushyade och 20 % hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion. Vid baslinjen var CD4+ i median 140 celler/mm<sup>3</sup>, medianduration för tidigare ART var 14 år, 56 % var i CDC-stadium C. Personerna uppvisade resistens mot flera ART-klasser vid baslinjen:

79 % hade  $\geq 2$  NRTI, 75 %  $\geq 1$  NNRTI och 71 %  $\geq 2$  allvarliga PI mutationer; 62 % hade icke-R5-virus.

Genomsnittlig förändring från baslinjen av hiv-RNA vid dag 8 (primärt effektmått) var  $-1,4 \log_{10}$  kopior/ml (95 % CI  $-1,3 - -1,5 \log_{10}$ ,  $p < 0,001$ ). Responserna var associerade med typen av INI-mutation vid baslinjen, se tabell 9.

**Tabell 9 Virologisk respons (dag 8), efter 7 dagars funktionell monoterapi, för patienter med RAL/EVG som del av den nuvarande behandlingssvikten, VIKING-3**

Parametrar vid baslinjen	Dolutegravir 50 mg två gånger dagligen N=88		
	n	Medel (SD) plasma hiv-1 RNA $\log_{10}$ kopior/ml	Median
Erhållen IN-mutationgrupp vid baslinjen med pågående RAL/EVG			
Primär mutation annan än Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 sekundär mutation <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + $\geq 2$ sekundära mutationer <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45
*88 av 98 patienter med RAL/EVG som del av pågående sviktande behandling hade detekterbara primära INI mutationer vid baslinjen och ett hiv-1-RNA värde för utvärdering vid dag 8.			
<sup>a</sup> Inkluderande primära INI-resistensmutationer N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q			
<sup>b</sup> Sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

Hos patienter utan primära mutationer detekterade vid baslinjen (N=60) (t.ex. RAL/EVG var inte del av den pågående sviktande behandlingen) fanns en  $1,63 \log_{10}$  minskning i virusmängd vid dag 8.

Efter fasen med funktionell monoterapi hade deltagarna tillfälle att åter optimera bakgrundsbehandlingen om detta var möjligt. Den totala svarsfrekvensen till och med 24 veckors behandling, 69 % (126/183), bibehölls generellt till och med vecka 48 med 116/183 (63 %) av patienterna med hiv-1-RNA  $< 50$  kopior/ml (ITT-E, snapshot-algoritm). När de patienter som slutade med behandlingen på grund av utebliven effekt, eller som avvek från protokollet (felaktig dolutegravirdosering eller användning av ej tillåtna läkemedel), dvs. ”VO-populationen” (VO, virological outcome) hade uteslutits var motsvarande svarsfrekvens 75 % (120/161, vecka 24) och 69 % (111/160, vecka 48).

Responserna var sämre om Q148-mutationen fanns vid baslinjen, och i synnerhet om  $\geq 2$  sekundära mutationer också förekom, se tabell 10. Total känslighet (OSS) för den optimerade bakgrundsregimen (OBR) hade inget samband med responserna vecka 24, och inte heller med responserna vecka 48.

**Tabell 10 Respons uppdelat efter resistens vid baslinjen, VIKING-3. VO-population (hiv-1-RNA  $< 50$  kopior/ml, snapshot-algoritm)**

	Vecka 24 (N=161)					Vecka 48 (N=160)
Härledd IN-mutationsgrupp	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Totalt	Totalt
Ingen primär IN-mutation <sup>1</sup>	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Primär mutation annan än Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundär mutation <sup>3</sup>	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 +≥2 sekundära mutationer <sup>3</sup>	½ (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

<sup>1</sup> Historiska eller fenotypiska evidens för enbart INI-resistens  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
OSS: kombinerad genotypisk och fenotypisk resistens (Monogram Biosciences Net Assessment)

Medianförändringen av antalet CD4+T-celler från baslinjen var för VIKING-3, baserat på observerade data, 61 celler/mm<sup>3</sup> vecka 24 och 110 celler/mm<sup>3</sup> vecka 48.

I den dubbelblinda placebokontrollerade VIKING-4-studien (ING116529) randomiserades 30 hiv-1-smittade vuxna som tidigare fått antiretroviral behandling och som hade primär genotypisk resistens mot INI vid screeningen, till att få antingen dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen eller placebo tillsammans med aktuell sviktande regim under 7 dagar, följt av en öppen fas då samtliga deltagare fick dolutegravir. Patienternas medianålder vid baslinjen var 49 år, 20 % var kvinnor, 58 % var icke-ljushyade och 23 % hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion. Vid baslinjen var CD4+ i median 160 celler/mm<sup>3</sup>, mediandurationen för tidigare ART var 13 år och 63 % var i CDC-stadium C. Försökspersonerna uppvisade resistens mot flera ART-klasser vid baslinjen: 80 % hade ≥2 NRTI-mutationer, 73 % ≥1 NNRTI-mutation och 67 % ≥2 allvarliga PI-mutationer; 83 % hade icke-R5-virus. Sexton av 30 försökspersoner (53 %) hade Q148-virus vid baslinjen. Primärt effektmått dag 8 visade att dolutegravir 50 mg filmdragerade tabletter två gånger dagligen var överlägset placebo, med en justerad genomsnittlig differens avseende förändringen från baslinjen av hiv-1-RNA i plasma på -1,2 log<sub>10</sub> kopior/ml (95 % CI -1,5 - -0,8 log<sub>10</sub> kopior/ml, p<0,001). Dag 8-svaret i den här placebokontrollerade studien var helt i linje med det som setts i VIKING-3 (inte placebokontrollerad), inkluderande integrasresistens-kategorier vid baslinjen. Vecka 48 hade 12/30 (40 %) försökspersoner hiv-1-RNA <50 kopior/ml (ITT-E, snapshot-algoritm).

I en kombinerad analys av VIKING-3 och VIKING-4 (n=186, VO-population) var andelen försökspersoner med hiv-RNA <50 kopior/ml vecka 48 123/186 (66 %). Andelen försökspersoner med hiv-RNA <50 kopior/ml var 96/126 (76 %) för inga Q148-mutationer, 22/41 (54 %) för Q148+1 och 5/19 (26 %) för Q148+≥2 sekundära mutationer.

### Pediatrisk population

I en pågående 48 veckors, öppen multicenterstudie i fas I/II (P1093/ING112578) utvärderades de farmakokinetiska parametrarna säkerhet, tolerabilitet och effekt av dolutegravir, enligt dos som administreras en gång dagligen, i kombinationsbehandlingar hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar i åldern ≥4 veckor till <18 år, varav flertalet var behandlingserfarna.

Effektresultaten (tabell 11) inkluderar deltagare som fick den rekommenderade dosen (enligt dosering en gång dagligen) av antingen dispergerbara tabletter eller filmdragerade tabletter.

**Tabell 11 Antiviral och immunologisk aktivitet till och med vecka 24 och vecka 48 hos pediatrika patienter**

	Vecka 24 N=75		Vecka 48 N=66	
	n/N	% (95% KI)	n/N	% (95 % KI)
Andel deltagare med hiv-RNA <50 kopior/ml <sup>a, b</sup>	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Andel deltagare med hiv-RNA <400 kopior/ml <sup>b</sup>	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	<b>Median (n)</b>	<b>(Q1, Q3)</b>	<b>Median (n)</b>	<b>(Q1, Q3)</b>
Förändring från baslinjen av antal CD4+-celler (celler/mm <sup>3</sup> )	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Procentuell förändring av CD4+-celler från baslinjen	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)

Q1, Q3= Första respektive tredje kvartilen.

<sup>a</sup> Resultat på <200 kopior/ml i hiv-1-RNA-tester med en nedre detektionsgräns på 200 kopior/ml censurerades till >50 kopior/ml i denna analys.

<sup>b</sup> Snapshotalgoritm användes i analyserna.

Hos studiedeltagare som drabbades av virologisk svikt hade 5/36 förvärvat integrashämmarsubstitutionen G118R. Av dessa fem hade 4 studiedeltagare ytterligare integrasassocierade substitutioner enligt följande: L74M, E138E/K, E92E/Q och T66I. Fyra av de 5 studiedeltagarna med förekomst av G118R hade fenotypiskt information tillgänglig. Dolutegravir FC (fold change i jämförelse med virus av vildtyp) för dessa fyra studiedeltagare var 6 till 25-faldig.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Tivicay för pediatrika patienter i åldern 4 veckor till <6 år med hiv-infektion (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Det finns inga tillgängliga data om användningen av dolutegravir plus lamivudin som en tvåkomponentsbehandling hos pediatrika patienter.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för dolutegravir är densamma hos friska och hiv-smittade personer. PK-varianter för dolutegravir är låga eller måttliga. I fas I-studier på friska försökspersoner varierade CVb% för AUC och C<sub>max</sub> mellan deltagarna från ~20 till 40 % och C<sub>τ</sub> från 30 till 65 % i de olika studierna. PK-parametrarna för dolutegravir varierade mer mellan hiv-smittade personer än mellan friska personer. För en specifik person varierar parametrarna (CVw%) mindre än mellan olika personer.

Dispergerbara tabletter och filmdragerade tabletter har inte samma biotillgänglighet. Den relativa biotillgängligheten för dispergerbara tabletter är cirka 1,6 gånger högre jämfört med filmdragerade tabletter. En 30 mg dolutegravir-dos administrerat som sex dispergerbara tabletter ger således en liknande exponering som en 50 mg dolutegravir-dos administrerad som filmdragerad(e) tablett(er). På samma sätt ger en 25 mg dolutegravir-dos administrerad som fem 5 mg dispergerbara tabletter en exponering jämförbar med en 40 mg dolutegravir-dos administrerad som fyra 10 mg filmdragerade tabletter.

### Absorption

Dolutegravir absorberas snabbt efter peroral administrering. Median T<sub>max</sub> uppnås 1 till 3 timmar efter administrering av filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter.

Föda ökade omfattningen av och saktade ner absorptionen av dolutegravir. Biotillgängligheten för dolutegravir beror på måltidens innehåll: måltider med lågt, måttligt och högt fettinnehåll ökade AUC<sub>(0-∞)</sub> för dolutegravir med 33 %, 41 % respektive 66 %, ökade C<sub>max</sub> med 46 %, 52 % respektive 67 % och förlängde

$T_{max}$  till 3, 4, respektive 5 timmar från 2 timmar vid fasta för de filmdragerade tabletterna. Ökningarna kan vara kliniskt relevanta i närvaro av viss integrasklassresistens. Därför rekommenderas patienter som infekterats med integrasklassresistent hiv-virus att ta Tivicay med mat (se avsnitt 4.2). Inga formella "food effect"-studier har utförts för dispergerbara tabletter. Däremot, baserat på tillgänglig data, så förväntas inte en högre "food effect" för dispergerbara tabletter i jämförelse med filmdragerade tabletter.

Absolut biotillgänglighet för dolutegravir har inte fastställts.

### Distribution

Dolutegravir är högggradigt bundet till humana plasmaproteiner (>99 %) baserat på *in vitro*-data. Skenbar distributionsvolym är 17-20 l hos hiv-infekterade patienter, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Dolutegravirs bindning till plasmaproteiner är oberoende av dolutegravirkoncentrationen. Total blod-plasmakvot för läkemedelsrelaterad radioaktivitet varierade mellan 0,441 och 0,535, vilket tyder på minimal association mellan radioaktivitet och blodkroppar. Den obundna fraktionen av dolutegravir i plasma ökar vid låga halter serumalbumin (<35 g/l), vilket observerats hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion.

Dolutegravir återfinns i cerebrospinalvätska (CSF). Hos 13 behandlingsnaiva patienter som stod på en stabil regim med dolutegravir plus abakavir/lamivudin, var den genomsnittliga dolutegravirkoncentrationen i CSF 18 ng/ml (vilken kan jämföras med obunden koncentration i plasma, och över IC<sub>50</sub>).

Dolutegravir återfinns i könsorganen hos män och kvinnor. AUC i cervikovaginalsekret, cervixvävnad och vaginalvävnad var 6-10 % av den i motsvarande plasma vid steady state. AUC i sperma och rektalvävnad var 7 % respektive 17 % av mängderna i motsvarande plasma vid steady state.

### Metabolism

Dolutegravir metaboliseras främst genom glukuronidering via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent. Dolutegravir är den främsta cirkulerande föreningen i plasma. Renal eliminering av oförändrad aktiv substans är låg (<1 % av dosen). Av den totala perorala dosen utsöndras 53 % i oförändrad form i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberad aktiv substans eller biliär utsöndring av glukoronidkonjugatet, vilket kan brytas ner till modersubstans i tarmen. Av den totala perorala dosen utsöndras 32 % via urinen, i form av glukoroniden av dolutegravir (18,9 % av den totala dosen), N-dealkyleringsmetaboliten (3,6 % av den totala dosen) samt en metabolit som bildats genom oxidation vid bensylkarbonkomponenten (3,0 % av den totala dosen).

### Läkemedelsinteraktioner

*In vitro* uppvisade dolutegravir ingen direkt, eller endast svag, hämning (IC<sub>50</sub>>50 µM) av cytokrom P<sub>450</sub>-enzymerna (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT)1A1 eller UGT2B7, eller transportproteinerna Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 eller MRP4. Dolutegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baserat på dessa data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken hos läkemedel som är substrat för viktigare enzymer eller transportproteiner (se avsnitt 4.5).

*In vitro* var dolutegravir inget substrat för humant OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

### Eliminering

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ca 14 timmar. Skenbar oral clearance (CLF) är cirka 1 l/tim hos hiv-infekterade patienter, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Linjäriteten hos dolutegravirs farmakokinetik beror på dos och beredningsform. Efter peroral administrering av filmdragerade tablettformuleringar uppvisade dolutegravir vanligen icke-linjär farmakokinetik med en



mindre än dosproportionell ökning av plasmaexponeringen från 2 till 100 mg. Dock verkar ökningen av dolutegravirexponeringen vara dosproportionell i intervallet 25 mg till 50 mg för den filmdragerade tablettformuleringen. Med 50 mg som filmdragerade tabletter två gånger dagligen var exponeringen under 24 timmar uppskattningsvis dubbel jämfört med 50 mg som filmdragerade tabletter en gång dagligen.

#### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

I en randomiserad dosfinnande studie uppvisade hiv-1-infekterade personer som behandlades med dolutegravir som monoterapi (ING111521) snabb och dosberoende antiviral aktivitet, med en genomsnittlig minskning av hiv-1-RNA på  $2,5 \log_{10}$  dag 11 för 50 mg-dosen som filmdragerade tabletter. Antiviral respons kvarstod i 3 till 4 dagar efter den sista dosen i gruppen som fick 50 mg som filmdragerade tabletter.

PK/PD-modellering med användning av poolade data från kliniska studier på integrasresistenta patienter tyder på att ökning av dosen från 50 mg som filmdragerad tablett två gånger dagligen till 100 mg som filmdragerade tabletter två gånger dagligen kan öka effekten av dolutegravir hos patienter med integrasresistens och begränsade behandlingsalternativ på grund av resistens mot flera klasser. Andelen med respons (hiv-1-RNA  $<50$  kopior/ml) vecka 24 förutsågs öka med cirka 4-18 % hos försökspersoner med Q148-mutationen +  $\geq 2$  sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Även om dessa simulerade resultat inte har bekräftats i kliniska studier, kan denna höga dos övervägas i närvaro av Q148-mutationen +  $\geq 2$  sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I hos patienter med generellt begränsade behandlingsalternativ på grund av avancerad resistens mot flera klasser. Det finns inga kliniska data om säkerhet och effekt för dosen 100 mg som filmdragerade tabletter två gånger dagligen. Samtidig behandling med atazanavir ökar påtagligt exponeringen av dolutegravir och ska inte användas i kombination med denna höga dos eftersom det inte har fastställts att den resulterande dolutegravirexponeringen är säker.

#### Särskilda patientpopulationer

##### *Barn*

Farmakokinetiken för dolutegravir, enligt dosering en gång dagligen, som dispergerbara respektive filmdragerade tabletter hos hiv-1-infekterade spädbarn, barn och ungdomar i åldern  $\geq 4$  veckor till  $<18$  år utvärderades i två pågående studier (P1093/ING112578 och ODYSSEY/201296). Exponeringar i plasma vid simulerad steady state vid viktbaseerade doser, enligt dosering en gång dagligen, sammanfattas i tabell 12.

**Tabell 12 Sammanfattning av simulerade PK-parametrar till dolutegravir efter administrering av dos baserat på vikt enligt doseringen en gång dagligen av dolutegravir hos pediatrika hiv-1-infekterade studiedeltagare**

Vikt (kg)	Formulering av dolutegravir	Dos given en gång dagligen (mg)	PK-parameter Geometriskt medelvärde (%CV)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-24h (µg*h/ml)	C24h (ng/ml)
3 till <6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 till <10 <sup>b</sup>	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 till <10 <sup>c</sup>	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 till <14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 till <20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FDT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 till <25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FDT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 to <30	FDT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 to <35	FDT	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	FDT	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
<b>Mål: Geometriskt medelvärde (intervall)</b>			<b>46 (37-134)</b>	<b>995 (697-2260)</b>	
DT=dispergerbar tablett FDT=filmdragerad tablett a. Biotillgängligheten för dolutegravir DT är ~1,6 gånger dolutegravir FDT. b. <6 månaders ålder c. ≥6 månaders ålder					

Exponeringar i plasma vid simulerad steady state vid alternativ dosering två gånger dagligen per viktbaserad dos sammanfattas i tabell 13. I motsats till dosering en gång dagligen har den simulerade datan för alternativ dosering två gånger dagligen inte bekräftats i kliniska prövningar.

**Tabell 13 Sammanfattning av simulerade PK-parametrar för dolutegravir efter administrering av viktbaseerade doser enligt dosering två gånger dagligen av dolutegravir hos pediatrika hiv-1-infekterade studiedeltagare**

Vikt (kg)	Formulering av dolutegravir	Dos given två gånger dagligen (mg)	PK-parameter Geometriskt medelvärde (90 % KI)		
			C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-12h</sub> (µg*h/ml)	C <sub>12h</sub> (ng/ml)
6 till <10 <sup>b</sup>	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 till <10 <sup>c</sup>	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 till <14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 till <20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FDT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 till <25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FDT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 to <30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FDT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 to <35	FDT	25	4,54 (2,31; 9,10)	33,3 (15,3; 72,4)	1770 (494; 5400)
≥35	FDT	25	3,59 (1,76; 7,36)	26,8 (12,1; 58,3)	1470 (425; 4400)

DT=dispergerbar tablett  
FDT=filmdragerad tablett  
a. Biotillgängligheten för dolutegravir DT är ~1,6 gånger dolutegravir FDT.  
b. <6 månaders ålder  
c. ≥6 månaders ålder

### Äldre

En populationsfarmakokinetisk analys av dolutegravir där man använde data för hiv-1-infekterade vuxna visade att åldern inte hade någon kliniskt relevant effekt på dolutegravirexponeringen.

Det finns endast begränsade data om dolutegravir hos patienter >65 år.

### Nedsatt njurfunktion

Njurclearance av den oförändrade aktiva substansen är en mindre viktig elimineringsväg för dolutegravir. En studie av farmakokinetiken för en 50 mg dos av dolutegravir som filmdragerade tabletter utfördes hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min) och matchades mot friska kontrollpersoner. Exponeringen för dolutegravir minskade med ungefär 40 % hos personer med allvarlig nedsatt njurfunktion. Mekanismen för minskningen är inte känd. Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. Tivicay har inte studerats hos patienter som står på dialys.

### *Nedsatt leverfunktion*

Dolutegravir metaboliseras och elimineras främst av levern. En singeldos på 50 mg dolutegravir som filmdragerade tabletter administrerades till 8 försökspersoner med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) och en kontrollgrupp om 8 matchade friska vuxna. Medan den totala dolutegravirkoncentrationen i plasma var likartad, observerades en 1,5- till 2-faldig ökning i obunden exponering för dolutegravir hos personer med måttlig leverfunktionsnedsättning jämfört med friska kontrollpersoner. Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av allvarlig leverfunktionsnedsättning på Tivicays farmakokinetik har inte studerats.

### *Polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer*

Det finns inga belägg för att vanlig polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer skulle förändra farmakokinetiken hos dolutegravir i någon kliniskt betydelsefull omfattning. I en metaanalys där man använde farmakogenomiska prover som samlats in i kliniska studier av friska försökspersoner, fick personer med UGT1A1-genotyper (n=7) som medförde dålig metabolism av dolutegravir 32 % lägre clearance av dolutegravir och 46 % högre AUC än personer med genotyper som förekommer vid normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

### *Kön*

Populationsfarmakokinetiska analyser där man använde sammanslagna farmakokinetiska data från fas IIb- och fas III-prövningar med vuxna försökspersoner visade ingen kliniskt relevant effekt av patientens kön på dolutegravirexponeringen.

### *Ras*

Populationsfarmakokinetiska analyser där man använde poolade farmakokinetiska data från fas IIb- och fas III-prövningar med vuxna försökspersoner visade ingen kliniskt relevant effekt av patientens ras på dolutegravirexponeringen. Dolutegravirs farmakokinetik efter en peroral singeldos till japanska försökspersoner verkar vara densamma som hos västerländska (USA) försökspersoner.

### *Samtidig infektion med hepatit B eller C*

En populationsfarmakokinetisk analys visade att samtidig hepatit C-infektion inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för dolutegravir. Det finns endast begränsade data om försökspersoner med samtidig hepatit B-infektion.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Dolutegravir var inte mutagent eller klastogent vid *in vitro*-tester med bakterier och odlade däggdjursceller, eller i en mikronukleusanalys på gnagare *in vivo*. Dolutegravir var inte karcinogent i långtidsstudier av mus och råtta.

Dolutegravir påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor i doser upp till 1 000 mg/kg/dag, som var den högsta testade dosen (24 gånger den kliniska exponeringen vid administrering två gånger dagligen till människa, baserat på AUC).

Dolutegravir visades passera placenta i reproduktionstoxikologiska djurstudier.

Peroral administrering av dolutegravir till dräktiga råttor i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 17 gav inte upphov till toxicitet hos moderdjuret, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (27 gånger den kliniska exponeringen vid administrering två gånger dagligen till människa, baserat på AUC). I studien av pre-/postnatal utveckling på råtta observerades minskad kroppsvikt hos avkomman under diperioden vid en dos som var toxisk för moderdjuret (cirka 27 gånger exponeringen hos människa vid maximal rekommenderad dos).

Peroral administrering av dolutegravir till dräktiga kaniner i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 18 gav inte upphov till utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (0,40 gånger den kliniska exponeringen vid administrering två gånger dagligen till människa, baserat på AUC). Hos kanin

observerades toxicitet hos moderdjuret (lägre födointag, sparsam/ingen feces/urin, minskad viktökning) vid 1 000 mg/kg/dag (0,40 gånger den kliniska exponeringen vid administrering två gånger dagligen till människa, baserat på AUC).

I en juvenil toxicitetsstudie på råttor resulterade administrering av dolutegravir före avvänjning i två dödsfall, vid en dosering av 75 mg/kg/dag. Under behandlingsperioden före avvänjning minskade den genomsnittliga ökningen av kroppsvikten i denna grupp, och minskningen kvarstod under hela studien hos honor under perioden efter avvänjning. Vid denna dos var den systemiska dolutegravirexponeringen (baserat på AUC) ~17- till 20-faldigt högre än hos människan vid den exponering som rekommenderas för barn. Inga nya målorgan identifierades hos unga djur jämfört med vuxna. Vid NOAEL-dosen 2 mg/kg/dag var AUC-värdena hos juvenila råttor på dag 13 post-partum ~3 till 6-faldigt högre än hos pediatrika patienter som väger 3 till <10 kg (i åldern 4 veckor till >6 månader).

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser dolutegravir har undersökts i toxicitetsstudier på råttor som fick upprepade perorala doser (i upp till 26 veckor) och apa (i upp till 38 veckor). Dolutegravirs främsta effekt var gastrointestinal intolerans eller irritation hos råttor och apa vid doser som framkallar systemiska exponeringar ungefär 21 respektive 0,82 gånger den kliniska exponeringen vid administrering två gånger dagligen till människa, baserat på AUC. Eftersom gastrointestinal intolerans anses bero på den lokala administreringen av den aktiva substansen, är mg/kg eller mg/m<sup>2</sup> lämpliga mått för säkerhetsmarginalen för denna toxiska reaktion. Gastrointestinal intolerans hos apa inträffade vid 15 gånger motsvarande dos i mg/kg till människa (som väger 50 kg) och 5 gånger motsvarande administrering två gånger dagligen.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mannitol (E421)  
Mikrokristallin cellulosa  
Povidon  
Natriumstärkelseglykolat  
Kolloidal kiseldioxid och mikrokristallin cellulosa  
Krosopovidon  
Natriumstearyl fumarat  
Kalciumsulfatdihydrat  
Sukralos  
Jordgubbsgräddsmak

#### Tablettdragering

Titandioxid (E171)  
Hypromellos  
Makrogol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet. Svälj inte torkmedlet. Inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnskyddande skruvkork av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten. Burkarna innehåller 60 dispergerbara tabletter och torkmedel.

En doseringskopp och oral spruta, båda tillverkade av polypropen med graderingar, medföljer i förpackningen. Sprutans kolv är tillverkad av HDPE.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktions och övrig hantering**

Ingående anvisningar om dispergering av tablettens finns i bipacksedeln (se Bruksanvisning steg-för-steg).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/892/007

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 16 januari 2014  
Datum för den senaste förnyelsen: 21 september 2018

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats ”<http://www.ema.europa.eu>”.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Filmdragerade tabletter

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

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

5 mg dispergerbara tabletter

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

### • Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

### • Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG 10 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 10 mg dolutegravir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

30 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet. Svälj inte torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Tivicay 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ BURKEN 10 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 10 mg tabletter  
dolutegravir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 10 mg dolutegravir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet. Svälj inte torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG 25 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 25 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller dolutegraviratrium motsvarande 25 mg dolutegravir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

30 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tivicay 25 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****ETIKETT PÅ BURKEN 25 mg filmdragerade tabletter****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 25 mg tabletter  
dolutegravir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 25 mg dolutegravir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

30 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG 50 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 50 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

30 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tivicay 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ BURKEN 50 mg filmdragerade tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 50 mg tabletter  
dolutegravir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatrium motsvarande 50 mg dolutegravir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 filmdragerade tabletter  
90 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG 5 mg dispergerbara tabletter**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 5 mg dispergerbara tabletter  
dolutegravir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En dispergerbar tablett innehåller dolutegravirnatrium motsvarande 5 mg dolutegravir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

60 dispergerbara tabletter

Denna förpackning innehåller en doseringskopp och oral spruta

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet.  
Svälj inte torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/892/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tivicay 5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN****ETIKETT PÅ BURKEN 5 mg dispergerbara tabletter****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Tivicay 5 mg dispergerbara tabletter  
dolutegravir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 5 mg dolutegravir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN****4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

60 dispergerbara tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP {MM/ÅÅÅÅ}

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.  
Ta inte ut torkmedlet. Svälj inte torkmedlet.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/892/007

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

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

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du (eller ditt barn, om det är patienten) börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig (eller ditt barn, om det är patienten). Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

### I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Tivicay är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tivicay
3. Hur du tar Tivicay
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tivicay ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Tivicay är och vad det används för

Tivicay innehåller den aktiva substansen dolutegravir. Dolutegravir hör till en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *integrashämmare*.

Tivicay används för att behandla **hiv-infektion (hiv = humant immunbristvirus)** hos vuxna, ungdomar och barn från 6 års ålder och som väger minst 14 kg.

Tivicay botar inte hiv-infektionen men det minskar mängden virus i kroppen och håller den på en låg nivå. En följd av detta är att det också ökar antalet CD4-celler i ditt blod. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

Alla reagerar inte på behandlingen med Tivicay på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera vilken effekt behandlingen har på dig.

Tivicay används alltid i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (*kombinationsbehandling*). För att hålla din hiv-infektion under kontroll och förhindra att sjukdomen blir värre måste du ta alla dina mediciner, om inte läkaren talar om för dig att sluta ta någon av dem.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Tivicay

##### Ta inte Tivicay:

- om du (eller ditt barn, om det är patienten) är allergisk (allergiskt) mot dolutegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
  - om du (eller ditt barn) tar ett annat läkemedel som heter fampridin (även kallat dalfampridin; som används vid multipel skleros).
- Om du tror att något av detta gäller dig (eller ditt barn) ska du tala om det för din läkare.

## Varningar och försiktighet

### Var uppmärksam på viktiga symtom

En del personer som tar läkemedel mot hiv-infektion får andra problem, som kan vara allvarliga. Dessa är:

- symtom på infektioner och inflammationer
- ledsmärtor, stelhet och skelettproblem.

Du behöver känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du (eller ditt barn, om det är patienten) tar Tivicay.

→ **Läs informationen under avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

### Barn

Ge inte detta läkemedel till barn under 6 år, med en kroppsvikt under 14 kg eller med hiv-infektion som är motståndskraftig mot andra läkemedel av samma typ som Tivicay. Användning av Tivicay filmdragerade tabletter till barn under 6 år eller som väger mindre än 14 kg har ännu inte studerats.

Barn måste komma till **planerade läkarbesök** (se "Användning för barn och ungdomar" i avsnitt 3 för mer information).

### Andra läkemedel och Tivicay

Tala om för din läkare om du (eller ditt barn) tar, nyligen har tagit eller planerar att ta andra läkemedel.

**Ta inte Tivicay** tillsammans med följande läkemedel:

- fampridin (även kallat dalfampridin), som används för att behandla **multipel skleros**.

Vissa läkemedel kan påverka hur Tivicay verkar, eller öka risken att få biverkningar. Tivicay kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

**Tala om för din läkare** om du (eller ditt barn) tar något av läkemedlen *i listan nedan*:

- metformin, för behandling av **diabetes**
- **antacida**, läkemedel för behandling av **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**. **Ta inte antacida** under 6 timmar innan du ska ta Tivicay, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Tivicay (se även avsnitt 3).
- kalciumtillskott, järntillskott och multivitaminer. **Ta inte kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer** under 6 timmar innan du ska ta Tivicay, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Tivicay (se även avsnitt 3).
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, för behandling av **hiv-infektion**
- rifampicin, för behandling av tuberkulos och andra **bakterieinfektioner**
- fenytoin och fenobarbital, för behandling av **epilepsi**
- oxkarbazepin och karbamazepin, för behandling av **epilepsi** eller **bipolär sjukdom**
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), traditionellt växtbaserat läkemedel som används för **lätt nedstämdhet** och **lindrig oro**.

→ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du (eller ditt barn) tar något av dessa läkemedel. Läkaren kanske bestämmer att dosen måste ändras eller att du behöver gå på fler kontroller.

### Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

→ **Tala med din läkare** om risker och fördelar med Tivicay.

Att ta Tivicay vid tiden för befruktningen eller under de sex första veckorna av graviditeten kan öka risken för en typ av missbildning som kallas neuralrörsdefekt, t.ex. ryggmärgsbräck (missbildad ryggmärg).

Om du skulle kunna bli gravid medan du får Tivicay:

→ **Tala med din läkare** och diskutera huruvida du behöver använda preventivmedel, exempelvis kondom eller p-piller.

Tala omedelbart om för läkaren om du blir gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kommer att se över din behandling. Sluta inte ta Tivicay utan att rådgöra med din läkare eftersom detta kan skada dig och ditt ofödda barn.

### **Amning**

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Tivicay kan passera över till bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Tivicay kan göra dig yr och ha andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

→ Kör inga fordon och använd inga maskiner om du inte är säker på att läkemedlet inte har någon påverkan på dig.

**Tivicay innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett**, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

### **3. Hur du tar Tivicay**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Den vanliga dosen är 50 mg **en gång dagligen**.
- Om du tar **vissa andra läkemedel** är dosen 50 mg **två gånger dagligen**.
- **Vid hiv som är resistent** mot andra läkemedel av samma typ som Tivicay, är den vanliga dosen Tivicay 50 mg **två gånger dagligen**.

Läkaren beslutar vilken dos av Tivicay som är lämplig för dig.

Svälj tablett/tabletterna med lite vätska.

Tivicay kan tas **med eller utan mat**. När Tivicay tas två gånger dagligen kan läkaren råda dig att ta tablett med mat.

Tivicay finns också som **dispergerbara tabletter**. Filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter är inte utbytbara. **Byt därför inte** mellan filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter utan att först tala med läkaren.

### **Användning för barn och ungdomar**

- **Barndosen** av Tivicay måste justeras när barnet blir äldre eller ökar i vikt.  
→ Det är därför viktigt att barn **kommer till planerade läkarbesök**.
- Barn och ungdomar som väger minst 20 kg kan ta vuxendosen, 50 mg en gång dagligen eller 25 mg två gånger dagligen. Din läkare kommer avgöra hur Tivicay bör tas.
- För barn mellan 6 och 12 år bestämmer läkaren rätt dos av Tivicay med utgångspunkt från barnets vikt.
- För att minska risken för att sätta i halsen får barn **inte svälja fler än en tablett i taget**.
- Tivicay ska **inte** ges till barn och ungdomar med **hiv-infektion som är resistent** mot andra läkemedel av samma typ som Tivicay.

### Antacida läkemedel

Antacida, som används mot **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**, kan göra att Tivicay inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

**Ta inte antacida** under 6 timmar innan du ska ta Tivicay, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Tivicay. Andra syraneutraliserande läkemedel såsom ranitidin och omeprazol kan tas samtidigt som Tivicay.

→ Tala med din läkare för att få mer information om syraneutraliserande läkemedel tillsammans med Tivicay.

#### **Kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer**

Kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer kan göra att Tivicay inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

**Ta inte** kalcium-, järntillskott eller multivitaminer under 6 timmar innan du ska ta Tivicay, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit det.

→ Tala med din läkare för att få mer information om kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer tillsammans med Tivicay.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Tivicay**

Om du (eller ditt barn) tar för många Tivicaytabletter ska du **kontakta läkare eller apotekspersonal för att få råd**. Visa dem om möjligt Tivicayförpackningen.

#### **Om du har glömt att ta Tivicay**

Om du (eller ditt barn) har missat en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det är dags för nästa dos inom 4 timmar ska du dock hoppa över den dos du har missat och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan med din behandling som tidigare.

**Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd dos.

#### **Sluta inte att ta Tivicay utan att prata med din läkare**

Ta Tivicay så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Allergiska reaktioner**

Detta är ovanligt hos personer som tar Tivicay. Tecken på allergisk reaktion är:

- hudutslag
- hög temperatur (*feber*)
- brist på ork (*kraftlöshet*)
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), vilket kan ge andningssvårigheter
- muskel- eller ledvärk.

→ **Sök läkare omedelbart**. Din läkare kan eventuellt besluta att ta prover på lever, njurar eller blod och eventuellt får du sluta ta Tivicay.

#### **Mycket vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 användare**:

- huvudvärk
- diarré
- illamående.

#### **Vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 användare**:

- hudutslag
- klåda
- kräkningar

- magsmärter (*buksmärter*)
- besvär från magen (*buken*)
- viktuppgång
- sömnsvårigheter
- yrsel
- onormala drömmar
- depression (känsla av djup nedstämdhet och värdelöshet)
- oro
- brist på ork (*kraftlöshet*)
- väderspänning (*flatulens*)
- förhöjda leverenzymvärden
- ökad mängd enzymer som produceras i musklerna ( *kreatinfosfokinas*).

### Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 användare**:

- leverinflammation (*hepatit*)
- självmordsförsök\*
- självmordstankar\*
- panikattack
- ledsmärta
- muskelsmärta.

\* framförallt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem.

### Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000 användare**:

- leversvikt (tecken på detta kan vara att hud och ögonvitor gulnar eller ovanligt mörk urin)
- förhöjda bilirubin-nivåer (ett test av leverfunktionen) i ditt blod
- självmord (framförallt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem).

→ **Tala omedelbart med din läkare** om du upplever psykiska problem (se även andra psykiska problem ovan).

### Symtom på infektioner och inflammationer

Personer med avancerad hiv-infektion (aids) har ett svagt immunsystem och risken är större att de får allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). Sådana infektioner kan ha varit ”tysta” och inte upptäckts av det svaga immunsystemet före behandlingen börjat. När behandlingen startat blir immunsystemet starkare och kan bekämpa infektionerna, vilket kan orsaka infektions- eller inflammationssymtom. Symtomen inkluderar vanligtvis **feber** samt något av följande:

- huvudvärk
- magknip
- andningssvårigheter.

I sällsynta fall, då immunsystemet blir starkare, kan det också angripa frisk kroppsvävnad (*autoimmuna sjukdomar*). Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du börjat ta läkemedel mot din hiv-infektion. Symtomen kan omfatta:

- hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag) eller darrningar
- hyperaktivitet (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser)
- svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen.

**Om du (eller ditt barn) får symtom på en infektion** och inflammation eller om du märker några av symtomen som nämns ovan:

→ **Tala omedelbart om det för din läkare.** Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.



## Ledsmärtor, stelhet och skelettproblem

En del personer som tar kombinationsbehandling mot hiv drabbas av *osteonekros*. Detta innebär att delar av skelettvävnaden dör eftersom blodförsörjningen till skelettet minskas. Risken att drabbas av detta ökar om:

- man har tagit kombinationsbehandlingen länge
- man även tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- man dricker alkohol
- immunsystemet är mycket svagt
- man är överviktig.

### Tecken på osteonekros är:

- stelhet i lederna
- värk och smärtor i lederna (särskilt i höfter, knän eller skuldror)
- svårigheter att röra sig.

Om du får något av dessa symtom:

→ **Tala om det för din läkare.**

## Effekter på vikt, blodfetter och blodsocker

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men det kan ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Tivicay ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”.

### Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet. Svälj inte torkmedlet. Inga särskilda förvaringsanvisningar med avseende på temperatur.

### Tivicay 25 mg och 50 mg filmdragerade tabletter

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dolutegravir. En tablett innehåller dolutegravir natrium motsvarande 10 mg, 25 mg eller 50 mg dolutegravir.
- Övriga innehållsämnen är mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumstärkelseglykolat, natriumstearylfumarat, poly(vinylalkohol) - partiellt hydrolyserad, titandioxid (E171), makrogol, talk och, för 25 mg och 50 mg filmdragerade tabletter, gul järnoxid (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter präglade med ”SV 572” på ena sidan och ”10” på andra sidan. Burken innehåller ett torkmedel för att minska fukt. Låt torkmedlet ligga kvar i burken efter att den har öppnats, ta inte ut det.

Tivicay 25 mg filmdragerade tabletter är ljusgula, runda, bikonvexa tabletter, präglade med ”SV 572” på ena sidan och ”25” på andra sidan.

Tivicay 50 mg filmdragerade tabletter är gula, runda, bikonvexa tabletter, präglade med ”SV 572” på ena sidan och ”50” på andra sidan.

De filmdragerade tabletterna finns i burkar som innehåller 30 eller 90 tabletter. Eventuellt finns inte alla förpackningsstorlekar i ditt land.

#### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

#### **Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### **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**

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Frankrike**

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

#### **Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

#### **Irland**

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

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

#### **Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

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@viivhealthcare.com

#### **România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

#### **Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

#### **Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

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

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denna bipacksedel ändrades senast**

#### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till patienten

### Tivicay 5 mg dispergerbara tabletter dolutegravir

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du (eller ditt barn, om det är patienten) börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig (eller ditt barn, om det är patienten). Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Tivicay är och vad det används för
  2. Vad du behöver veta innan du tar Tivicay
  3. Hur du tar Tivicay
  4. Eventuella biverkningar
  5. Hur Tivicay ska förvaras
  6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
- Bruksanvisning steg-för-steg ingår också

#### 1. Vad Tivicay är och vad det används för

Tivicay innehåller den aktiva substansen dolutegravir. Dolutegravir hör till en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *integrashämmare*.

Tivicay används för att behandla **hiv- infektion (hiv = humant immunbristvirus)** hos vuxna, ungdomar och barn från 4 veckors ålder som väger minst 3 kg.

Tivicay botar inte hiv-infektionen men det minskar mängden virus i kroppen och håller den på en låg nivå. En följd av detta är att det också ökar antalet CD4-celler i ditt blod. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

Alla reagerar inte på behandlingen med Tivicay på samma sätt. Din läkare kommer att kontrollera vilken effekt behandlingen har på dig.

Tivicay används alltid i kombination med andra antiretrovirala läkemedel (*kombinationsbehandling*). För att hålla din hiv-infektion under kontroll och förhindra att sjukdomen blir värre måste du ta alla dina mediciner, om inte läkaren talar om för dig att sluta ta någon av dem.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Tivicay

##### Ta inte Tivicay:

- om du (eller ditt barn, om det är patienten) är allergisk (allergiskt) mot dolutegravir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
  - om du (eller ditt barn) tar ett annat läkemedel som heter fampridin (även kallat dalfampridin; som används vid multipel skleros).
- Om du tror att något av detta gäller dig (eller ditt barn) ska du tala om det för din läkare.

## Varningar och försiktighet

### Var uppmärksam på viktiga symtom

En del personer som tar läkemedel mot hiv-infektion får andra problem, som kan vara allvarliga. Dessa är:

- symtom på infektioner och inflammationer
- ledsmärtor, stelhet och skelettproblem.

Du behöver känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du (eller ditt barn, om det är patienten) tar Tivicay.

→ **Läs informationen under avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

### Barn

Ge inte detta läkemedel till barn under 4 veckors ålder, med en kroppsvikt under 3 kg eller med hiv-infektion som är motståndskraftig mot andra läkemedel av samma typ som Tivicay. Användning av Tivicay dispergerbara tabletter till barn under 4 veckors ålder eller som väger mindre än 3 kg har ännu inte studerats.

Barn måste komma till **planerade läkarbesök** (se "Barn och ungdomar" i avsnitt 3 för mer information).

### Andra läkemedel och Tivicay

Tala om för din läkare om du (eller ditt barn) tar, nyligen har tagit eller planerar att ta andra läkemedel.

**Ta inte Tivicay** tillsammans med följande läkemedel:

- fampridin (även kallat dalfampridin), som används för att behandla **multipel skleros**.

Vissa läkemedel kan påverka hur Tivicay verkar, eller öka risken att få biverkningar. Tivicay kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

**Tala om för din läkare** om du (eller ditt barn) tar något av läkemedlen i listan nedan:

- metformin, för behandling av **diabetes**
- **antacida**, läkemedel för behandling av **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**. **Ta inte antacida** under 6 timmar innan du ska ta Tivicay, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Tivicay (se även avsnitt 3).
- kalciumtillskott, järntillskott och multivitaminer. **Ta inte kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer** under 6 timmar innan du ska ta Tivicay, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Tivicay (se även avsnitt 3).
- etravirin, efavirenz, fosamprenavir/ritonavir, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, för behandling av **hiv-infektion**
- rifampicin, för behandling av tuberkulos och andra **bakterieinfektioner**
- fenytoin och fenobarbital, för behandling av **epilepsi**
- oxkarbazepin och karbamazepin, för behandling av **epilepsi** eller **bipolär sjukdom**
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), traditionellt växtbaserat läkemedel som används för **lätt nedstämdhet** och **lindrig oro**.

→ **Tala om för läkare eller apotekspersonal** om du (eller ditt barn) tar något av dessa läkemedel. Läkaren kanske bestämmer att dosen måste ändras eller att du behöver gå på fler kontroller.

### Graviditet

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn:

→ **Tala med din läkare** om risker och fördelar med Tivicay.

Att ta Tivicay vid tiden för befruktningen eller under de sex första veckorna av graviditeten kan öka risken för en typ av missbildning som kallas neuralrörsdefekt, t.ex. ryggmärgsbråck (missbildad ryggmärg).

Om du skulle kunna bli gravid medan du får Tivicay:

→ **Tala med din läkare** och diskutera huruvida du behöver använda preventivmedel, exempelvis kondom eller p-piller.

Tala omedelbart om för läkaren om du blir gravid eller planerar att bli gravid. Din läkare kommer att se över din behandling. Sluta inte ta Tivicay utan att rådgöra med din läkare eftersom detta kan skada dig och ditt ofödda barn.

### **Amning**

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Tivicay kan passera över till bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma ska du **diskutera detta med din läkare så snart som möjligt**.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Tivicay kan göra dig yr och ha andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

→ **Kör inga fordon och använd inga maskiner** om du inte är säker på att läkemedlet inte har någon påverkan på dig.

**Tivicay innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett**, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar Tivicay**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Vuxna**

- **Den vanliga vuxendosen** är 30 mg (tagen som sex 5 mg dispergerbara tabletter) **en gång dagligen**.
- Om du tar **vissa andra läkemedel** är dosen 30 mg (tagen som sex 5 mg dispergerbara tabletter) **två gånger dagligen**.
- **Vid behandling av hiv som är resistent** mot andra läkemedel av samma typ som Tivicay, är den vanliga dosen Tivicay 30 mg (tagen som sex 5 mg dispergerbara tabletter) **två gånger dagligen**.

Läkaren beslutar vilken dos av Tivicay som är lämplig för dig.

### **Barn och ungdomar**

- **Bardosen** av Tivicay måste justeras när barnet blir äldre eller ökar i vikt.  
→ Det är därför viktigt att barn **kommer till planerade läkarbesök**.
- Barn och ungdomar som väger minst 20 kg kan ta vuxendosen, 30 mg, en gång dagligen eller 15 mg två gånger dagligen. Din läkare kommer avgöra hur Tivicay bör tas.
- För barn från 4 veckors ålder som väger mellan 3 och 20 kg bestämmer läkaren rätt dos av Tivicay med utgångspunkt från barnets vikt och ålder.
- Om tabletterna sväljs hela får barn **inte svälja fler än en tablett i taget**. Detta för att minska risken för att sätta i halsen.
- Tivicay ska **inte** ges till barn och ungdomar med **hiv-infektion som är resistent** mot andra läkemedel av samma typ som Tivicay.

### **Hur du tar de dispergerbara tabletterna**

- De dispergerbara tabletterna kan dispergeras i dricksvatten eller sväljas hela med dricksvatten. När tabletterna dispergeras beror volymen vatten på antalet ordinerade tabletter. Tabletten/tabletterna ska lösas upp helt innan de sväljs ned.  
**Se den separata bruksanvisningen** om hur tabletter löses upp och administreras med användning av doseringskoppen och den orala sprutan som medföljer i förpackningen.
- Tabletterna ska **inte** tuggas, krossas eller delas.
- Tivicay kan tas **med eller utan mat**. När Tivicay tas två gånger dagligen kan läkaren råda dig att ta tabletterna med mat.

Tivicay finns också som **filmdragerade tabletter**. Filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter är inte utbytbara. **Byt därför inte** mellan filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter utan att först tala med läkaren.

#### **Antacida läkemedel**

Antacida, som används mot **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**, kan göra att Tivicay inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

**Ta inte antacida** under 6 timmar innan du ska ta Tivicay, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit Tivicay. Andra syranutraliserande läkemedel såsom ranitidin och omeprazol kan tas samtidigt som Tivicay.

→ Tala med din läkare för att få mer information om syranutraliserande läkemedel tillsammans med Tivicay.

#### **Kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer**

Kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer kan göra att Tivicay inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

**Ta inte** kalcium-, järntillskott eller multivitaminer under 6 timmar innan du ska ta Tivicay, eller under de närmaste 2 timmarna efter att du tagit det.

→ Tala med din läkare för att få mer information om kalciumtillskott, järntillskott eller multivitaminer tillsammans med Tivicay.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Tivicay**

Om du (eller ditt barn) tar för många Tivicay-tabletter ska du **kontakta läkare eller apotekspersonal för att få råd**. Visa dem om möjligt Tivicay-förpackningen.

#### **Om du har glömt att ta Tivicay**

Om du (eller ditt barn) har missat en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det är dags för nästa dos inom 4 timmar ska du dock hoppa över den dos du har missat och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan med din behandling som tidigare.

**Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd dos.

#### **Sluta inte att ta Tivicay utan att prata med din läkare**

Ta Tivicay så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren säger åt dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### **Allergiska reaktioner**

Detta är ovanligt hos personer som tar Tivicay. Tecken på allergisk reaktion är:

- hudutslag
- hög temperatur (*feber*)
- brist på ork (*kraftlöshet*)
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), vilket kan ge andningssvårigheter
- muskel- eller ledvärk.

→ **Sök läkare omedelbart**. Din läkare kan eventuellt besluta att ta prover på lever, njurar eller blod och eventuellt får du sluta ta Tivicay.

### **Mycket vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10 användare**:

- huvudvärk
- diarré
- illamående.

### **Vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 användare**:

- hudutslag
- klåda
- kräkningar
- magsmärtor (*buksmärtor*)
- besvär från magen (*buken*)
- viktuppgång
- sömnsvårigheter
- yrsel
- onormala drömmar
- depression (känsla av djup nedstämdhet och värdelöshet)
- oro
- brist på ork (*kraftlöshet*)
- väderspänning (*flatulens*)
- förhöjda leverenzymvärden
- ökad mängd enzymer som produceras i musklerna ( *kreatinfosfokinas*).

### **Mindre vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100 användare**:

- leverinflammation (*hepatit*)
- självmordsförsök\*
- självmordstankar\*
- panikattack
- ledsmärta
- muskelsmärta.

\* framförallt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem.

### **Sällsynta biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000 användare**:

- leversvikt (tecken på detta kan vara att hud och ögonvitor gulnar eller ovanligt mörk urin)
- förhöjda bilirubin-nivåer (ett test av leverfunktionen) i ditt blod
- självmord (framförallt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem).

→ **Tala omedelbart med din läkare** om du upplever psykiska problem (se även andra psykiska problem ovan).

### **Symtom på infektioner och inflammationer**

Personer med avancerad hiv-infektion (aids) har ett svagt immunsystem och risken är större att de får allvarliga infektioner (*opportunistiska infektioner*). Sådana infektioner kan ha varit ”tysta” och inte upptäckts av det svaga immunsystemet före behandlingen börjat. När behandlingen startat blir immunsystemet starkare



och kan bekämpa infektionerna, vilket kan orsaka infektions- eller inflammationssymtom. Symtomen inkluderar vanligtvis **feber** samt något av följande:

- huvudvärk
- magknip
- andningssvårigheter

I sällsynta fall, då immunsystemet blir starkare, kan det också angripa frisk kroppsvävnad (*autoimmuna sjukdomar*). Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du börjat ta läkemedel mot din hiv-infektion. Symtomen kan omfatta:

- hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag) eller darrningar
- hyperaktivitet (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser)
- svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen.

**Om du (eller ditt barn) får symtom på en infektion** och inflammation eller om du märker några av symtomen som nämns ovan:

→ **Tala omedelbart om det för din läkare.** Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

### **Ledsmärter, stelhet och skelettproblem**

En del personer som tar kombinationsbehandling mot hiv drabbas av *osteonekros*. Detta innebär att delar av skelettvävnaden dör eftersom blodförsörjningen till skelettet minskas. Risken att drabbas av detta ökar om:

- man har tagit kombinationsbehandlingen länge
- man även tar antiinflammatoriska läkemedel som kallas kortikosteroider
- man dricker alkohol
- immunsystemet är mycket svagt
- man är överviktig.

**Tecken på osteonekros är:**

- stelhet i lederna
- värk och smärter i lederna (särskilt i höfter, knän eller skuldror)
- svårigheter att röra sig.

Om du får något av dessa symtom:

→ **Tala om det för din läkare.**

### **Effekter på vikt, blodfetter och blodsocker**

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men det kan ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att utföra tester för att hitta sådana förändringar.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Tivicay ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken efter ”EXP”.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl. Ta inte ut torkmedlet. Svälj inte torkmedlet. Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dolutegravir. En tablett innehåller dolutegraviratrium motsvarande 5 mg dolutegravir.
- Övriga innehållsämnen är manitol (E421), mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumstärkelseglykolat, kolloidal kiseldioxid och mikrokristallin cellulosa, krospovidon, natriumstearylfumarat, kalciumsulfatdihydrat, sukralos, jordgubbsgräddsmak, titandioxid (E171), hypromellos och makrogol.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tivicay 5 mg dispergerbara tabletter är vita, runda, bikonvexa tabletter präglade med "SV H7S" på ena sidan och "5" på andra sidan. Burken innehåller ett torkmedel för att minska fukt. Låt torkmedlet ligga kvar i burken efter att den har öppnats, ta inte ut det.

De dispergerbara tabletterna finns i burkar som innehåller 60 tabletter.

En doseringskopp och oral spruta medföljer i förpackningen.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### България

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10

#### Lietuva

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

#### Malta

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

#### Nederland

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

viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Frankrike**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 1 800787089

**Irland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Bruksanvisning steg-för-steg

Läs den här bruksanvisningen innan du ger en dos läkemedel.

Följ stegen, använd rent dricksvatten till att bereda och ge en dos läkemedel till ett spädbarn eller ett barn som inte kan svälja tablettorna.

### Viktig information

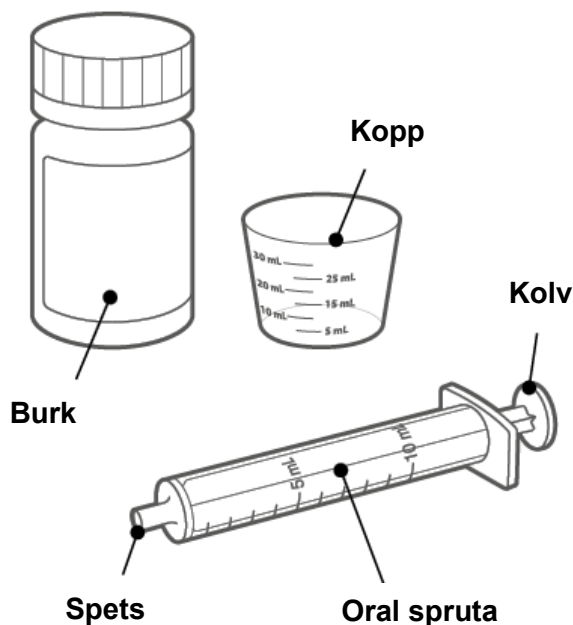
Ge alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare om du är osäker.

Tabletterna ska **inte** tuggas, krossas eller delas.

Om du glömmer att ge en dos läkemedel, ge den så snart du kommer ihåg det. Men om nästa dos ska tas inom 4 timmar ska du hoppa över den missade dosen och ge nästa dos vid den vanliga tiden. Fortsätt sedan behandlingen som förut. Ge inte 2 doser samtidigt eller mer än läkaren har ordinerat.

Om du ger för stor mängd läkemedel, uppsök omedelbart akutvård.

Om barnet kan och föredrar att svälja tablettorna kan du hoppa över följande steg.



### Förpackningen innehåller:

- En burk innehållande 60 tabletter.
- Doseringshjälpmedel:
  - **Kopp:** används för att bereda och ge läkemedlet till **barn**.
  - **Oral spruta:** används för att ge läkemedlet till **spädbarn**.

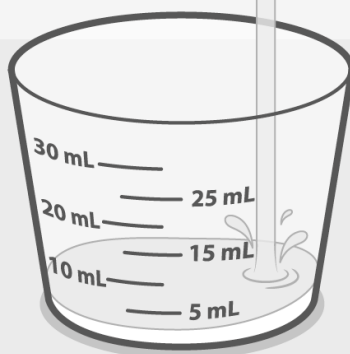
## Du behöver också:

- Rent dricksvatten.

## Förberedelser

### 1. Häll upp vatten

Volymguide						
Antal tabletter	1	2	3	4	5	6
Vattenvolym	5 ml			10 ml		

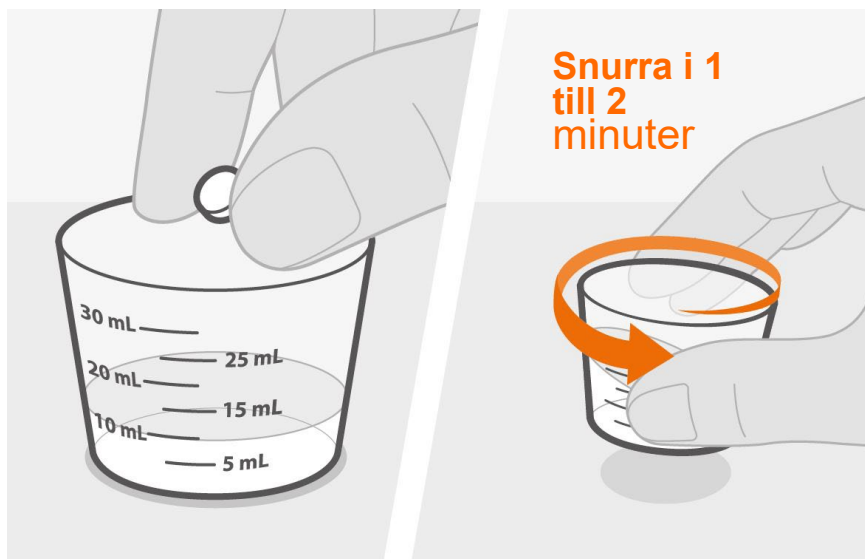


- Häll upp rent dricksvatten i koppen.  
Volymguiden ovan visar volymen vatten som behövs för den ordinerade dosen.

#### **Använd endast dricksvatten.**

Använd **inte** någon annan dryck eller mat för att bereda dosen.

### 2. Bered läkemedlet



- Tillsätt det ordinerade antalet tabletter till vattnet.
- Snurra koppen varsamt i 1 till 2 minuter tills tabletten/tabletterna har dispergerats (finfördelats). Läkemedlet blir grumligt. Var noga med att inte spilla något av läkemedlet.
- Kontrollera att tabletten/tabletterna har dispergerats. Om vattnet fortfarande innehåller klumpar, fortsätt att snurra koppen tills de har försvunnit.

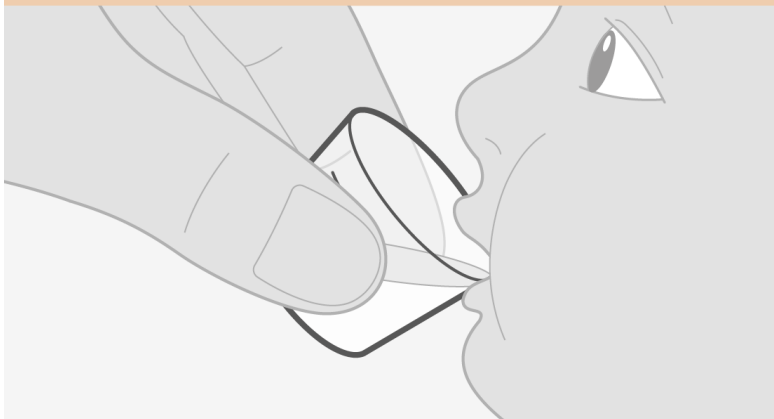
Om du spiller läkemedel, torka upp spillet.  
Kasta resten av det beredda läkemedlet och bered en ny dos.

**När du har berett läkemedelsdosen måste du ge den inom 30 minuter.** Om det har gått mer än 30 minuter ska du hälla ut dosen och bereda en ny läkemedelsdos.

## Ge läkemedlet

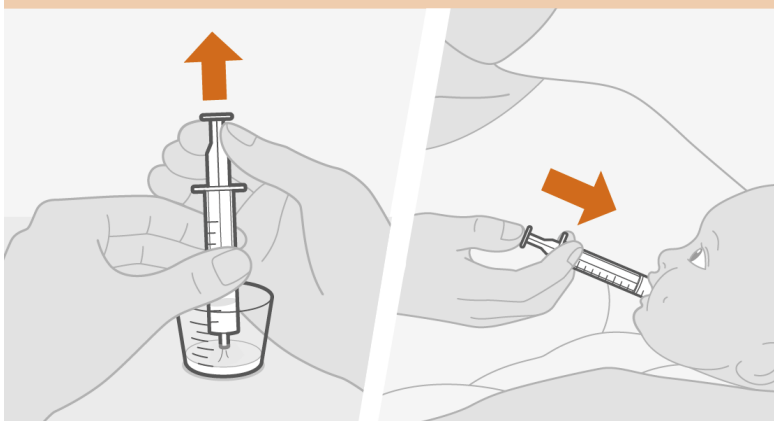
### 3. Ge läkemedlet

### Ge läkemedlet till ett barn



- Se till att barnet står eller sitter upprätt. Ge barnet allt berett läkemedel.
- Tillsätt ytterligare 5 ml dricksvatten i koppen och ge barnet allt vatten i koppen.
- Upprepa om det finns något läkemedel kvar för att säkerställa att barnet får i sig hela dosen.

### Ge läkemedlet till ett spädbarn

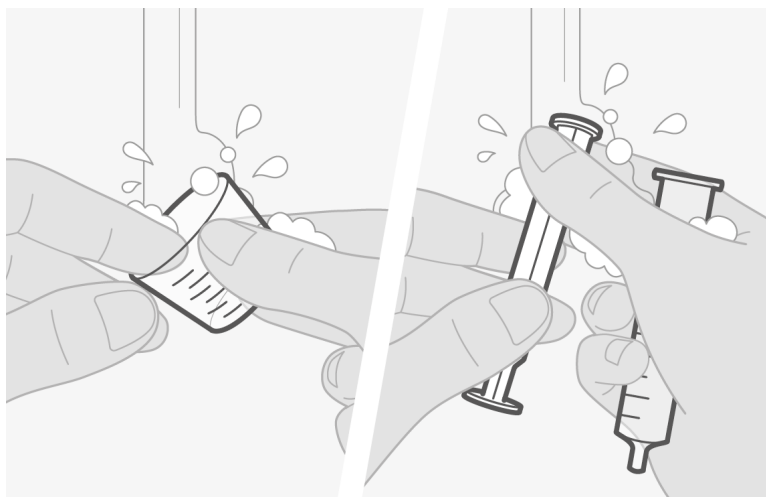


- Placera den orala sprutans spets i det beredda läkemedlet och dra upp allt läkemedel i den orala sprutan genom att dra ut kolven.
- Placera den orala sprutan i spädbarnets mun med spetsen riktad mot kindens insida. Tryck varsamt och långsamt in kolven.
- Tillsätt ytterligare 5 ml dricksvatten i koppen och snurra. Dra upp resterande läkemedel i den orala sprutan och ge det till spädbarnet.
- Upprepa om det finns något läkemedel kvar för att säkerställa att spädbarnet får i sig hela dosen.

Ge spädbarnet tid att svälja läkemedlet.

## Rengöring

### 4. Rengör doseringshjälpmedlen



- Diska koppen med vatten.
- Dra ut kolven ur den orala sprutan och disk den orala sprutans delar separat i vatten. Låt alla delar torka innan du sätter ihop dem och lägger undan sprutan.
- Alla komponenter som har använts måste diskas innan du bereder nästa dos.

## Förvaringsanvisningar

Förvara tablettorna i burken. Tillslut burken väl.

Burken innehåller torkmedel som håller tablettorna torra. Svälj **inte** torkmedlet. Ta **inte** ut torkmedlet.

**Förvara alla läkemedel utom räckhåll för barn.**

## Avfallshantering

När alla tabletter i burken har tagits eller inte längre behövs, ska du kasta burken, koppen och den orala sprutan i enlighet med gällande föreskrifter för hushållsavfall.

Du får en ny kopp och en oral spruta i nästa förpackning.