

Tivicay

M R EF

GlaxoSmithKline

Filmdragerad tablett 10 mg

(Tillhandahålls ej) (Vit, rund, bikonvex tablett med diameter cirka 6 mm, präglad med "SV 572" på ena sidan och "10" på andra sidan.)

Virushämmande medel för systemiskt bruk, övriga virushämmande medel.

Aktiv substans:

Dolutegravir

ATC-kod:

J05AJ03

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Tivicay filmdragerad tablett 10 mg, 25 mg och 50 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 20 juli 2023.

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.

Kontraindikationer

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

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 Interaktioner).

Dosering

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 Interaktioner.

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-mutation en + ≥ 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 Farmakokinetik).

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

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 Farmakokinetik). 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 Farmakokinetik).

Tabell 1 Dosrekommendationer för filmdragerade tabletter för barn

Kroppsvikt (kg)	Dos
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 Farmakokinetik).

Tabell 2 Alternativa dosrekommendationer för filmdragerade tabletter för barn

Kroppsvikt (kg)	Dos
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 Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs för patienter med lätt, måttlig eller svår njurfunktionsnedsättning ($\text{CrCl} < 30 \text{ ml/min}$, 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 Farmakokinetik).

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 Farmakokinetik).

Pediatriisk 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 Biverkningar, Farmakodynamik och Farmakokinetik men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Oral användning.

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

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.

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 + ≥ 2 sekundära mutationer från G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (se avsnitt

Farmakodynamik). Det är osäkert i vilken omfattning dolutegravir ger extra effekt i närvaro av sådan integrasklassresistens (se avsnitt Farmakokinetik).

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner vid behandling med dolutegravir har rapporterats, såsom hudutslag, konstitutionella symtom och ibland organdysfunktion, 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 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 Biverkningar).

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 Interaktioner).

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 Interaktioner). 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 Farmakodynamik). 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".

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 Farmakokinetik).

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 " $C_{\max}$ ", koncentration vid slutet av doseringsintervall som " C_{τ} ").

Tabell 3: Läkemedelsinteraktioner

Läkemedel indelade efter behandlings-område	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
Antivirala medel mot hiv-1		
<i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Etravirin (utan bostrade proteashämmare)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % $C_{\max}$ ↓ 52 % C_{τ} ↓ 88 % Etravirin ↔	Etravirin utan bostrade proteashämmare minskade plasmakoncentrationen av dolutegravir. Den rekommenderade vuxendosen av

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
	(induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av etravirin utan bostrade proteashämmare. Hos pediatriska 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 %	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
	C _τ ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	
Darunavir/ritonavir + etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Ingen dosjustering krävs.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 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

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
		efavirenz övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet).
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 är 50 mg 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 Varningar och försiktighet).
Rilpivirin	Dolutegravir↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 %	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
	C _T ↑ 22 % Rilpivirin ↔	
<i>Nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 3 % C _T ↓ 8 % Tenofovir r ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Proteashämmare</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _T ↑ 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 Farmakokinetik) på grund av brist på data.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _T ↑ 121 %	Ingen dosjustering krävs. Dosen av Tivicay ska inte vara högre än 50

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
	Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (hämning av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	mg två gånger dagligen vid kombination med atazanavir (se avsnitt Farmakokinetik) på grund av brist på data.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg 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 Varningar och försiktighet).

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % (induktion av UGT1A1- och CYP3A- enzymer)	Ingen dosjustering krävs vid frånvaro av integrasklassresisten- s. I närvaro av integrasklassresistens ska alternativa kombinationer som inte inkluderar fosamprenavir/ritonavir övervägas.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (induktion av UGT1A1- och CYP3A- enzymer)	Ingen dosjustering krävs.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Ingen dosjustering krävs.
Andra antivirala medel		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔	

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
	AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir förändrade inte plasmakoncentrationen av dolutegravir i kliniskt relevant omfattning. Dolutegravir förändrade inte plasmakoncentrationen av daclatasvir. Ingen dosjustering krävs.
Andra läkemedel		
<i>Kaliumkanalblockerare</i>		
Fampridin (även kallat dalfampridin)	Fampridin ↑	Samtidig administrering med dolutegravir 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

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
		dolutegravir är kontraindicerad.
<i>Antikonvulsiva</i>		
Karbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 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	Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
	CYP3A-enzym, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	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 ↓	Den rekommenderade

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
	(Inte studerats, minskning förväntad på grund av induktion av UGT1A-1 och CYP3A-enzymerna, en likartad minskning av exponeringen som observerats för karbamazepin förväntas)	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 _{max} ↓ 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).

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
Kalciumtillskott	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 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 _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexbindning till polyvalenta joner)	
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison	Dolutegravir↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.
<i>Antidiabetika</i>		

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
Metformin	Metformin Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg en gång dagligen: Metformin AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg två gånger dagligen: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 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 Varningar och försiktighet).
<i>Medel mot mykobakterier</i>		

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 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 Varningar och försiktighet).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 %	Ingen dosjustering krävs.

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion Förändring av geometriskt medelvärde (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
	(induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzymerna)	
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 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 _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Ingen dosjustering är nödvändig för något av medlen.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska få rådgivning med avseende på den potentiella risken för neuralrörsdefekter 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 neuralrörsdefekter; 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 neuralrörsdefekter i den allmänna befolkningen varierar från 0,5–1 fall per 1 000 levande födda (0,05–0,1 %). De flesta neuralrörsdefekter 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 neuralrörsdefekter.

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 neuralrörsdefekter.

I djurstudier avseende reproduktionstoxikologiska effekter har inga oönskade utvecklingseffekter, inräknat neuralrörsdefekter, identifierats (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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 bröstmjölks (en median på 0,033 har visats som kvot mellan dolutegravir i bröstmjölks 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 Prekliniska uppgifter).

Trafik

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.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den allvarligaste biverkningen som sågs hos en enskild patient var överkänslighetsreaktion med utslag och allvarlig leverpåverkan (se avsnitt Varningar och försiktighet). 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

Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet (se avsnitt Varningar och försiktighet)
	Mindre vanliga	Immunreaktiveringssyndrom (se avsnitt Varningar och försiktighet)**
Psykiska störningar	Vanliga	Insomni
	Vanliga	Onormala drömmar
	Vanliga	Depression
	Vanliga	Oro
	Mindre vanliga	Panikattack
	Mindre vanliga	Själv mordstankar*, självmordsförsök* *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
	Sällsynta	Fullbordat självmord* *framförallt hos patienter med

		depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Diarré
	Vanliga	Kräkningar
	Vanliga	Flatulens
	Vanliga	Smärtor i övre buken
	Vanliga	Buksmärtor
	Vanliga	Besvär från buken
Lever och gallvägar	Vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT)
	Mindre vanliga	Hepatit
	Sällsynta	Akut leversvikt, förhöjt bilirubin***
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag
	Vanliga	Klåda
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Artralgi
	Mindre vanliga	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings-stället	Vanliga	Trötthet
Undersökningar	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 Varningar och försiktighet).

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 Varningar och försiktighet).

Metabola parametrar

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

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 till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

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.

Farmakodynamik

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

IC50 för dolutegravir i skilda laboratoriestammar där man använde PBMC var 0,5 nM. När man använde MT-4-celler varierade värdet mellan 0,7 och 2 nM. Liknande IC50-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 IC50 i genomsnitt 0,2 nM (intervall 0,02–2,14). IC50 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 IC90 på 0,064 µg/ml.

Resistens

Resistens in vitro

Seriepassage används för att studera resistensutveckling *in vitro*. Vid användning av laboratoriestammen 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 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 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 utvecklas 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 integrerasassocierade 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 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
Hiv-1 RNA < 50 kopior/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Behandlings differens*	2,5 % (95 % CI: -2,2 %, 7,1 %)		7,4 % (95 % CI: 2,5 %, 12,3 %)	

	SPRING-2		SINGLE	
Ingen virologisk responst	5 %	8 %	5 %	6 %
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml baserat på kovariater vid baslinjen				
Virusmängd vid baslinjen (kopior/ml)				
≤100 000	267/297 (90 %)	264/295 (89 %)	253/280 (90 %)	238/288 (83 %)
>100 000	94/114 (82 %)	87/116 (75 %)	111/134 (83 %)	100/131 (76 %)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)				
<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 %)
Bakgrunds-N RTI				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	Ej rel.	Ej rel.
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	Ej rel.	Ej rel.
Kön				
Män	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)

	SPRING-2		SINGLE	
Kvinnor	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Ras				
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 %)
Ålder (år)				
<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 ≥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 förspecifierad 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/mm³. 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/mm³. 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 karakteristika 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.

	Dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Alla patienter	655/716 (91)	669/717 (93)
	Justerad skillnad -1,7 % (CI95 -4,4, 1,1) ^a	
Hiv-1-RNA vid baslinjen		
≤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 ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 kopior/mm ³	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 ^b	6 (<1)	4 (<1)
Genomsnittlig förändring av antalet CD4-celler från baslinjen vid vecka 48, celler/mm ³	224	217
^a 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 ³ mot >200 celler/mm ³).		

^b 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	
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Behandlings skillnad[†](95 % konfidensintervall)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Inget virologiskt svar	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Orsaker</u>				

Data i fönstret, $\geq$ 50 kopior/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Avbröt, utebliven effekt	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Avbröt, andra skäl, $\geq$ 50 kopior/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Förändring av ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Inga virologiska data i 96-/144-veck orsfönstret	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Orsaker</u>				
Avbröt studien på grund av biv erkning eller död	3 %	3 %	4 %	4 %
Avbröt studien av andra skäl	8 %	5 %	11 %	9 %
Uppföljnings bortfall	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 ($\leq 100\,000$ kopior/ml mot $> 100\,000$ kopior/ml) och antal CD4+-celler (≤ 200 celler/mm³ mot > 200 celler/mm³). 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/mm³ i dolutegravir plus lamivudin-armen och 300 celler/mm³ 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)

	Dolutegravir 50 mg en gång dagl. + BR N=354§	RAL 400 mg två ggr dagl. + BR N=361§
Hiv-1 RNA <50 kopior/ml	71 %	64 %
Justerad behandlingsdifferens‡	7,4 % (95 % CI: 0,7 %, 14,2 %)	
Ingen virologisk respons	20 %	28 %
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml baserat på kovariater vid baslinjen		
Virusmängd vid baslinjen (kopior/ml)		
≤50 000 kopior/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
>50 000 kopior/ml	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)		
<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 %)
Bakgrundsregim		
Genotypiskt känslighetsscore* <2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Genotypiskt känslighetsscore* =2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
Användning av DRV bakgrundsregimen		

	Dolutegravir 50 mg en gång dagl. + BR N=354§	RAL 400 mg två ggr dagl. + BR N=361§
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 %)
Kön		
Män	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Kvinnor	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
Ras		
Ljushyade	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerikanskt/afrikanskt påbrå/ annat	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
Ålder (år)		
<50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
Hiv-subtyp		
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 ³)	162	153
‡ Justerat för stratifieringsfaktorer vid baslinjen. § 4 personer uteslöts från effektanalysen på grund av tveksamma data på en studieklinik		

	Dolutegravir 50 mg en gång dagl. + BR N=354§	RAL 400 mg två ggr dagl. + BR N=361§
* 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 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/mm³, 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 ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 sekundär mutati on ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + ≥2 sekundära muta tioner ^b	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. ^a Inkluderande primära INI-resistensmutationer N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ^b 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 log₁₀ 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-algorithm). 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, vecka24VIKING-3. VO-population (hiv-1-RNA <50 kopior/ml, snapshot-algorithm)

	Vecka 24 (N=161)					Vecka 48 (N=160)
Härledd IN-mutationsgruppen	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Totalt	Totalt
Ingen primär IN-mutation ¹	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 ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 sekundär	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)

	Vecka 24 (N=161)					Vecka 48 (N=160)
mutation ³						
Q148 +≥2 sekundär a mutati oner ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)
¹ Historiska eller fenotypiska evidens för enbart INI-resistens ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ 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/mm³ vecka 24 och 110 celler/mm³ 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/mm³, 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 $-1,2 \log_{10}$ kopior/ml (95 % CI $-1,5 - -0,8 \log_{10}$ 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.

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

CD4+-celler från baslinjen				
Q1,Q3= Första respektive tredje kvartilen. ^a 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. ^b 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 Dosering).

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

Farmakokinetik

Farmakokinetiken för dolutegravir är densamma hos friska och hiv-smittade personer. PK-variationer för dolutegravir är låga eller

måttliga. I fas I-studier på friska försökspersoner varierade CVb% för AUC och $C_{\max}$ mellan deltagarna från ~20 till 40 % och C_t 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 $T_{\max}$ 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 $AUC_{(0-\infty)}$ för dolutegravir med 33 %, 41 % respektive 66 %, ökade $C_{\max}$ 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 Dosering).

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 IC₅₀).

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 ($IC_{50} > 50 \mu M$) av cytokrom P₄₅₀-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 Interaktioner).

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 $2,5 \log_{10}$ 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 dos en 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 _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24h} (µg*h/ml)	C _{24h} (ng/ml)
3 till < 6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 till $< 10^b$	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 till $< 10^c$	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		72,6	

Vikt (kg)	Formulerin g 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)
			6,96 (3,83; 12,5)	(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)
Mål: Geometriskt medelvärde (intervall)				46 (37 - 134)	995 (697 - 2260)
DT=dispergerbar tablett FDT=filmdragerad tablett a. Biotillgängligheten för dolutegravir DT är ~1,6 gånger dolutegravir FDT. b. <6 månaders ålder					

Vikt (kg)	Formulerin g 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)
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)	Formulerin g av dolutegravir	Dos given två gånger dagligen (mg)	PK-parameter Geometriskt medelvärde (90 % K I)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-12h (µg*h/ml)	C12h (ng/ml)
6 till <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 till <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 till <14	DT	10	4,40	30,0	1400

Vikt (kg)	Formulerin g av dolutegrav ir	Dos given två gånger dagligen (mg)	PK-parameter Geometriskt medelvärde (90 % K I)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-12h (µg*h/ml)	C12h (ng/ml)
			(2,27; 8,68)	(13,5; 66,0)	(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	26,8	1470

Vikt (kg)	Formulerin g av dolutegravir	Dos given två gånger dagligen (mg)	PK-parameter Geometriskt medelvärde (90 % K I)		
			Cmax (µg/ml)	AUC0-12h (µg*h/ml)	C12h (ng/ml)
			(1,76; 7,36)	(12,1; 58,3)	(425; 4400)

DT=dispergerbar tablett

FDT=filmdragerad tablett

- Biotillgängligheten för dolutegravir DT är ~1,6 gånger dolutegravir FDT.
- <6 månaders ålder
- ≥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 farmakokinetik för en 50 mg dos av dolutegravir som filmdragerade tabletter utfördes hos personer med allvarligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} <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.

Prekliniska uppgifter

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 råtta 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 råtta 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^2 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^2 vid en total klinisk dos om 50 mg två gånger dagligen.

Innehåll

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.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En tablett 10 mg innehåller 1 mg natrium.

En tablett 25 mg innehåller 2 mg natrium.

En tablett 50 mg innehåller 4 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Natriumstärkelseglykolat

Natriumstearylfumarat

Tablettdragering

Poly(vinylalkohol) - partiellt hydrolyserad

Titandioxid (E171)

Makrogol

Talk

Gul järnoxid (E172) (*för 25 mg och 50 mg tabletter*)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Dolutegravir

Miljörisk: Användning av dolutegravir har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Dolutegravir är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Dolutegravir har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 1.08 \times 10^{-2} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 78.90 kg (total sold amount API free base in Sweden year 2022, data from IQVIA). Total volume of Dolutegravir sodium 83.05 = 78.90 Dolutegravir free base. Total Dolutegravir = 78.90.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference 1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

IC50 96h (biomass) = 233 µg/L (OECD 201) (Reference 5)

NOEC = 95 µg/L

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) > 6,430 µg/L (OECD 202) (Reference 6)

Water flea (Daphnia magna):

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) = 834 µg/L (OECD 211) (Reference 7)

Rainbow Trout:

Acute toxicity

No data

Fathead minnow (Juvenile Pimephales promelas):

Chronic toxicity

NOEC 28 days (mortality) = 220 µg/L (OECD 210) (Reference 8)

Other ecotoxicity data:

Chironomid (Chironomus riparius)

NOEC 28 days (reproduction) = 858,000 µg/kg (OECD 218)
(Reference 9)

Microorganisms in activated sludge

EC50 3 hours (Inhibition) = 24,000 µg/L (OECD 209) (Reference 3)

Terrestrial toxicity

Earthworm (Eisenia foetida)

LC50 14 days (mortality) > 1,000,000 µg/kg (OECD 207)

(Reference 12)

NOEC = 1,000,000 µg/kg

Collembola (Folsomia candida)

NOEC 28 days (reproduction) = 29,000 µg/kg (ISO 11267:1999)

(Reference 13)

Soil microorganisms

NOEC = 984,000 µg/kg (OECD 216) (Reference 14)

Onion (Allium cepa), Pea (Pisum sativum)

NOEC 23 days (emergence) = 12,000 µg/kg (OECD208) (Reference 15)

PNEC = 95/10 = 9.50 µg/L

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor applied for three long-term NOECs. NOEC for green alga (= 95 µg/L) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 1.08 \times 10^{-2} / 9.5 = 1.14 \times 10^{-3}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$

which justifies the phrase "Use of dolutegravir has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

0% degradation in 28 days (OECD 302B) (Reference 10)

18% primary degradation of parent in 28 days

This substance is not inherently biodegradable.

Simulation studies:

Water-sediment study:

50% (DT50) degradation in > 1,000 days (OECD 308) (Reference 11)

Non-extractable residue = 8.70% - 9.30%

Soil Degradation:

Aerobic transformation in soil (OECD 307) (Reference 16)

Degradation rates

DT₅₀ = 1,000 days

DT₉₀ = 1,000 days

Non-extractable residue < 10%

Abiotic degradation

Hydrolysis:

No data

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Dolutegravir is not readily biodegradable nor inherently biodegradable. This substance is predicted to degrade in water sediment systems ≥ 120 days. Non-extractable residues represent $< 10\%$ of the total material. The phrase "Dolutegravir is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow < 1 at pH 7 (OECD 107) (Reference 4)

Log Dow at pH 5 = -2.28

Log Dow at pH 7 = -2.45

Log Dow at pH 9 = -3.21

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 , the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Dolutegravir is primarily metabolized through glucuronidation via UGT1A1 with a minor CYP3A component. Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma; renal elimination of unchanged active substance is low ($< 1\%$ of the dose). Fifty-three percent of total oral dose is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be

further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Thirty-two percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation metabolite (3.6% of total dose), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose) (Reference 2).

Please, also see Safety data sheets on

<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Tivicay (Dolutegravir sodium) 50mg film coated tablets. GlaxoSmithKline, January 2014.
3. Graham R and Alderman D. GSK1349572: Activated Sludge Respiration Inhibition Test. Report No. 8236109. Covance Laboratories Limited, January 2010.
4. Moseley RH. GSK1349572A: Determination of the n-octanol: water partition coefficient. Report No. 8240319. Covance Laboratories Limited, October 2011.
5. Last G, Flenely A and Goodband T. GSK1349572A: Inhibition of Growth to the Alga *Pseudokirchneriella subcapitata*. Report No. 8240286. Covance Laboratories Limited, November 2012.
6. Burke J and Scholey A. GSK1349572A: GSK 1349572A: Acute toxicity to *Daphnia magna*. Report No. 8204501. Covance Laboratories Limited, November 2010.

7. Burke J. Chronic effects of GSK1349572A to *Daphnia magna*. Report No. 8236107. Covance Laboratories Limited, April 2012.
8. Burke J, Jakes M and Goodband T. Fish Early Life Stage Test (*Pimephales promelas*) with GSK1349572A. Report No. 8240288. Smithers Viscient Limited, November 2012.
9. Last G and Goodband T. GSK1349572A: Sediment-Water *Chironomus riparius* Toxicity Test using Spiked Sediment. Report No. 8252363. Smithers Viscient Limited, November 2012.
10. Graham R and Alderman D. GSK1349572A: Assessment of Inherent Biodegradability by Measurement of Carbon Dioxide Evolution with Specific Analysis. Report No. 8204497. Covance Laboratories Limited, October 2010.
11. Dixon K and Fletcher T. [14C]-GSK1349572A: Degradation in Water-Sediment Systems under Aerobic Conditions. Report No. 8240289. Smithers Viscient Limited, June 2012.
12. Muddiman KJ. GSK1349572A: Acute toxicity to the earthworm *Eisenia fetida*. Report No. 8252367. Smithers Viscient Limited, July 2012.
13. Muddiman KJ. GSK1349572A: Determination of the Effects on Reproduction of the Collembolan *Folsomia candida*. Report No. 8252368. Smithers Viscient Limited, November 2012.
14. Schöbinger U. Effects of GSK1349572A on the Activity of the Soil Microflora - Nitrogen Transformation Test. Report No. S11-03815. Eurofins Agricultural Services, November 2012.
15. Muddiman KJ. GSK1349572A: Seedling Emergence and Growth Test. Report No. 8252366. Smithers Viscient Limited, November 2012.
16. Dixon K and Fletcher T. [14C]-GSK1349572A: Aerobic Soil Metabolism and Degradation. Report No. 8252364. Smithers Viscient Limited, September 2012.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Tivicay 10 mg filmdragerade tabletter

5 år

Tivicay 25 mg filmdragerade tabletter

4 år

Tivicay 50 mg filmdragerade tabletter

5 år

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.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

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.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 10 mg Vit, rund, bikonvex tablett med diameter cirka 6 mm, präglad med "SV 572" på ena sidan och "10" på andra sidan.

30 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 25 mg Ljusgul, rund, bikonvex tablett med diameter cirka 7 mm, präglad med "SV 572" på ena sidan och "25" på andra sidan.

30 tablett(er) burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

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

30 tablett(er) burk (fri prissättning), EF