SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Tivicay 10 mg filmomhulde tabletten
Tivicay 25 mg filmomhulde tabletten
Tivicay 50 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Tivicay 10 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatrium overeenkomend met 10 mg dolutegravir.

Tivicay 25 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatrium overeenkomend met 25 mg dolutegravir.

Tivicay 50 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatrium overeenkomend met 50 mg dolutegravir.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Tivicay 10 mg filmomhulde tabletten

Witte, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van ongeveer 6 mm voorzien van de inscriptie 'SV 572' op de ene zijde en '10' op de andere zijde.

Tivicay 25 mg filmomhulde tabletten

Zacht-gele, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van ongeveer 7 mm voorzien van de inscriptie 'SV 572' op de ene zijde en '25' op de andere zijde.

Tivicay 50 mg filmomhulde tabletten

Gele, ronde, biconvexe tabletten met een diameter van ongeveer 9 mm voorzien van de inscriptie 'SV 572' op de ene zijde en '50' op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Tivicay is geïndiceerd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv-infectie) bij volwassenen, jongeren en kinderen die ten minste 6 jaar of ouder zijn en ten minste 14 kg wegen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Tivicay dient voorgeschreven te worden door artsen die ervaring hebben in de behandeling van een hiv-infectie.

Dosering

Volwassenen

Patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1 zonder gedocumenteerde of klinisch vermoede resistentie tegen de klasse van de integraseremmers
De aanbevolen dosis dolutegravir is 50 mg oraal eenmaal daags.

Dolutegravir moet bij deze populatie tweemaal daags worden gegeven wanneer het gelijktijdig met sommige geneesmiddelen wordt toegediend (bijv. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, of rifampicine). Gelieve hiervoor rubriek 4.5 te raadplegen.

Patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1 met resistentie tegen de klasse van de integraseremmers (gedocumenteerd of klinisch vermoed)
De aanbevolen dosis dolutegravir is 50 mg tweemaal daags.

De aanwezigheid van gedocumenteerde resistentie, waaronder Q148+ ≥ 2 secundaire mutaties van G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, suggereert wanneer het wordt ingebracht in een model, dat een verhoging van de dosis kan worden overwogen bij patiënten met beperkte behandelopties (minder dan 2 ‘werkzame’ stoffen) vanwege de gevorderde multi-klasseresistentie (zie rubriek 5.2).

De beslissing om dolutegravir te gebruiken bij dergelijke patiënten dient te worden onderbouwd door het integraseresistentiepatroon (zie rubriek 5.1).

Jongeren in de leeftijd van 12 tot 18 jaar met een gewicht van ten minste 20 kg
Bij patiënten die geïnfecteerd zijn met hiv-1 dat niet resistent is tegen de klasse van de integraseremmers, is de aanbevolen dosis dolutegravir 50 mg eenmaal daags. Als alternatief kan 25 mg tweemaal daags worden ingenomen (zie rubriek 5.2). In geval van resistentie tegen een integraseremmer zijn er onvoldoende gegevens om een dosis dolutegravir aan te bevelen bij jongeren.

Kinderen in de leeftijd van 6 tot 12 jaar met een gewicht van ten minste 14 kg
Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv-1 dat niet resistent is tegen de klasse van de integraseremmers, wordt de aanbevolen dosis dolutegravir bepaald op basis van het gewicht van het kind (zie tabel 1 en rubriek 5.2).

Tabel 1 Pediatrische doseringsaanbevelingen voor filmomhulde tabletten

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering
14 tot minder dan 20	eenmaal daags 40 mg
20 of hoger	eenmaal daags 50 mg

Als alternatief kan de dosering gelijk verdeeld worden in twee 2 doses, waarbij één dosis in de morgen ingenomen wordt en één dosis in de avond (zie tabel 2 en rubriek 5.2).

Tabel 2 Alternatieve pediatrische doseringsaanbevelingen voor filmomhulde tabletten

Lichaamsgewicht (kg)	Dosering
14 tot minder dan 20	tweemaal daags 20 mg
20 of hoger	tweemaal daags 25 mg

In geval van resistentie tegen een integraseremmer zijn er onvoldoende gegevens om een dosis dolutegravir aan te bevelen bij kinderen

Dispergeerbare tabletten
Tivicay is verkrijgbaar als filmomhulde tabletten voor patiënten van 6 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 14 kg. Tivicay is ook verkrijgbaar als dispergeerbare tabletten voor patiënten van 4 weken en ouder met een gewicht van ten minste 3 kg of voor patiënten voor wie filmomhulde tabletten niet geschikt zijn. Patiënten kunnen overschakelen van filmomhulde tabletten op dispergeerbare tabletten en vice versa. De biologische beschikbaarheid van filmomhulde tabletten en de biologische beschikbaarheid van dispergeerbare tabletten zijn echter niet vergelijkbaar. Daardoor zijn de filmomhulde tabletten en de dispergeerbare tabletten niet uitwisselbaar op een milligram-tegen-milligrambasis (zie rubriek 5.2). De aanbevolen volwassenendosis is bijvoorbeeld 50 mg bij gebruik van filmomhulde tabletten ten opzichte van 30 mg bij gebruik van dispergeerbare tabletten. Patiënten die overschakelen van filmomhulde tabletten op dispergeerbare tabletten of vice versa, dienen de doseringsaanbevelingen op te volgen die specifiek zijn voor de toedieningsvorm.

Vergeten doses
Als de patiënt een dosis Tivicay vergeet, dient de patiënt Tivicay zo snel mogelijk in te nemen, indien de volgende dosis niet binnen 4 uur moet worden ingenomen. Als de volgende dosis binnen 4 uur moet worden ingenomen, dient de patiënt de vergeten dosis niet in te nemen en eenvoudigweg verder te gaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Ouderen
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dolutegravir bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er is geen bewijs dat oudere patiënten een andere dosis nodig hebben dan jongere volwassen patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte, matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min, geen dialyse). Er zijn geen gegevens beschikbaar over proefpersonen die worden gedialyseerd, hoewel geen verschillen in de farmacokinetiek worden verwacht bij deze populatie (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad A of B). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad C); daarom dient dolutegravir met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
Dolutegravir is ook verkrijgbaar in de vorm van dispergeerbare tabletten voor kinderen van 4 weken en ouder met een gewicht van ten minste 3 kg. De veiligheid en werkzaamheid van dolutegravir bij kinderen jonger dan 4 weken of die minder dan 3 kg wegen zijn echter nog niet vastgesteld. In geval van resistentie tegen een integraseremmer zijn er onvoldoende gegevens om een dosis dolutegravir aan te bevelen bij kinderen en jongeren. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Tivicay kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers dient Tivicay bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen om de blootstelling te verhogen (vooral bij patiënten met Q148-mutaties) (zie rubriek 5.2).

Om het risico op verslikken te verlagen, dienen patiënten niet meer dan één tablet tegelijk in te slikken, en dienen kinderen met een gewicht van 14 tot minder dan 20 kg bij voorkeur de dispergeerbare-tabletvorm te gebruiken als dat mogelijk is.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van het organische kationtransporteiwit 2 (*organic cation transporter 2*, OCT2), met inbegrip van, maar niet beperkt tot fampridine (ook wel dalfampridine genoemd; zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bijzondere aandacht voor resistentie tegen de klasse van de integraseremmers

Bij de beslissing om dolutegravir te gebruiken in geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers dient ermee rekening te worden gehouden dat de activiteit van dolutegravir aanzienlijk gecompromitteerd wordt door virale strengen met Q148+ ≥ 2 secundaire mutaties van G140A/C/S, E138A/K/T, L741 (zie rubriek 5.1). In hoeverre dolutegravir in geval van een dergelijke resistentie tegen de klasse van de integraseremmers extra werkzaam is, is onzeker (zie rubriek 5.2).

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met dolutegravir en werden gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder ernstige leverreacties. Dolutegravir en andere verdachte geneesmiddelen dienen onmiddellijk te worden stopgezet als klachten en verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige huiduitslag of huiduitslag die gepaard gaat met gestegen leverenzymconcentraties, koorts, algehele malaise, vermoeidheid, pijnlijke spieren of gewrichten, blaren, mondlaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, eosinofilie, angio-oedeem). De klinische status inclusief leveraminotransferasen en bilirubine dient te worden gecontroleerd. Uitstel van het staken van de behandeling met dolutegravir of andere verdachte middelen na het begin van overgevoeligheid kan leiden tot een levensbedreigende reactie.

Immuunreactiveringssyndroom

Bij patiënten die zijn geïnfecteerd met hiv en een ernstige immuundeficiëntie hebben op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy*, CART) wordt ingesteld, kan een ontstekingsreactie optreden op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen en ernstige klinische aandoeningen of verergering van de symptomen veroorzaken. Dergelijke reacties zijn meestal waargenomen in de eerste paar weken of maanden na het starten van CART. Relevante voorbeelden hiervan zijn *Cytomegalovirus*-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie. Alle ontstekingssymptomen dienen te worden beoordeeld en indien nodig dient een behandeling te worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gemeld dat ze voorkomen in een setting van immuunreconstitutie. De gemelde tijd tot optreden is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Verhogingen in leverfunctiewaarden die consistent zijn met het immuunreconstitutiesyndroom werden waargenomen bij een aantal patiënten die ook geïnfecteerd waren met hepatitis B en/of C bij het begin van de behandeling met dolutegravir. Controle van leverwaarden wordt aanbevolen bij patiënten die ook een hepatitis B- en/of C-infectie hebben. Bijzondere aandacht is nodig bij het starten of behouden van effectieve behandeling van hepatitis B (volgens behandelrichtlijnen) wanneer er met een behandeling op basis van dolutegravir bij patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis B (zie rubriek 4.8) wordt begonnen.

Opportunistische infecties

Patiënten dienen erover te worden geïnformeerd dat dolutegravir of een andere antiretrovirale behandeling de hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties bij een hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom dienen patiënten onder nauwgezette klinische observatie te blijven van artsen met ervaring in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Geneesmiddelinteracties

In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers dienen factoren die de blootstelling aan dolutegravir verminderen te worden vermeden. Dit geldt ook voor de gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de blootstelling aan dolutegravir verminderen (bijv. antacida die magnesium/aluminium bevatten, ijzer- en calciumsupplementen, multivitaminen en inducerende middelen, etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), tipranavir/ritonavir, rifampicine, sint-janskruid en sommige anti-epileptica) (zie rubriek 4.5).

Wanneer Tivicay met voedsel wordt ingenomen, kunnen Tivicay en supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten gelijktijdig ingenomen worden. Als Tivicay onder nuchtere omstandigheden wordt toegediend, wordt aanbevolen om supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten 2 uur na of 6 uur voor de toediening van Tivicay in te nemen (zie rubriek 4.5).

Metformineconcentraties werden door dolutegravir verhoogd. Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van dolutegravir met metformine wordt gestart of gestopt (zie rubriek 4.5). Metformine wordt renaal geëlimineerd; het is daarom belangrijk de nierfunctie te controleren wanneer er gelijktijdig met dolutegravir wordt behandeld. Deze combinatie kan het risico op lactaatacidose verhogen bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie (stadium 3a creatinineklaring [CrCl] 45-59 ml/min); een voorzichtige benadering wordt aanbevolen. Verlaging van de metforminedosis moet sterk worden overwogen.

Osteonecrose

Hoewel de etiologie als multifactorieel (inclusief corticosteroïdgebruik, bisfosfonaten, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hogere *body mass index*) wordt beschouwd, zijn gevallen van osteonecrose gemeld bij patiënten met een gevorderde hiv-aandoening en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen wanneer ze last hebben van pijnlijke gewrichten en gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of moeite met bewegen.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden en gewicht is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidenstoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Lamivudine en dolutegravir

Het behandelschema met twee geneesmiddelen bestaande uit dolutegravir 50 mg eenmaal daags en lamivudine 300 mg eenmaal daags werd onderzocht in twee grote gerandomiseerde en geblindeerde onderzoeken, GEMINI 1 en GEMINI 2 (zie rubriek 5.1). Dit behandelschema is alleen geschikt voor de behandeling van een hiv-1-infectie waarbij er geen bekende of vermoede resistentie is tegen de klasse van de integraseremmers of tegen lamivudine.

Hulpstoffen

Tivicay bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere middelen op de farmacokinetiek van dolutegravir

Alle factoren die de blootstelling aan dolutegravir in geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers verminderen, dienen te worden vermeden.

Dolutegravir wordt voornamelijk geëlimineerd via metabolisme door UGT1A1. Dolutegravir is ook een substraat van UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp en BCRP. Om die reden kunnen geneesmiddelen die deze enzymen induceren de plasmaconcentratie van dolutegravir verlagen en het therapeutische effect van dolutegravir verminderen (zie tabel 3). De gelijktijdige toediening van dolutegravir met andere geneesmiddelen die deze enzymen remmen, kan de plasmaconcentratie van dolutegravir verhogen (zie tabel 3).

De absorptie van dolutegravir wordt verminderd door bepaalde antacida (zie tabel 3).

Effect van dolutegravir op de farmacokinetiek van andere middelen

In vivo had dolutegravir geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de CYP3A4-activiteit. Op basis van *in-vivo*- en/of *in-vitro*gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten van ongeacht welk belangrijk enzym of transporteiwit zijn, zoals CYP3A4, CYP2C9 en P-gp (voor meer informatie zie rubriek 5.2).

In vitro remde dolutegravir het renale organische kationtransporteiwit 2 (OCT2) en multidrug en toxine-extrusietransporteiwit (*multidrug and toxic compound extrusion*, MATE) 1. Een verlaging van de creatinineklaring (10-14%) (secretiefractie is afhankelijk van OCT2 en MATE1-transport) werd *in vivo* waargenomen bij patiënten. *In vivo* kan dolutegravir de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarbij de uitscheiding afhankelijk is van OCT2 en/of MATE1 (bijv. fampridine [ook wel dalfampridine genoemd], metformine) (zie tabel 3).

In vitro remde dolutegravir de renale uptake transporteiwitten, organische aniontransporteiwitten (OAT1) en OAT3. Op basis van het gebrek aan effect op de *in vivo* farmacokinetiek van het OAT substraat tenofovir is *in vivo* remming van OAT1 onwaarschijnlijk. Remming van OAT3 is *in vivo* niet onderzocht. Dolutegravir zou de plasmaconcentratie kunnen verhogen van geneesmiddelen waarbij de excretie afhankelijk is van OAT3.

Vastgestelde en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan vermeld in tabel 3.

Interactietabel
Interacties tussen dolutegravir en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 3 (verhoging wordt aangegeven als "↑", verlaging als "↓", geen verandering als "↔", oppervlak onder de concentratie-versus-tijd-curve als "AUC", waargenomen maximale concentratie als "Cmax", concentratie aan het eind van het doseringsinterval als "Cτ".).

Tabel 3: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	**Interactie geometrisch gemiddelde verandering (%)**	**Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening**
Antivirale middelen voor hiv-1		
Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers		

Etravirine zonder gebooste proteaseremmers	Dolutegravir↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirine ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Etravirine zonder gebooste proteaseremmers verlaagde de plasmaconcentratie van dolutegravir. De aanbevolen volwassenen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags bij gelijktijdige toediening met etravirine zonder gebooste proteaseremmers. Bij pediatrische patiënten moet de op het gewicht gebaseerde eenmaaldaagse dosering tweemaal daags toegediend worden. Dolutegravir mag niet worden gebruikt met etravirine zonder gelijktijdige toediening van atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir of lopinavir/ritonavir bij INI-resistente patiënten (zie verder hieronder in de tabel).
Lopinavir/ritonavir+ etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% LPV ↔ RTV↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Darunavir/ritonavir+ etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% DRV↔ RTV ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenz ↔ (historische controlegroepen) (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	De aanbevolen volwassenen dosis dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz. Bij pediatrische patiënten moet de op het gewicht gebaseerde eenmaaldaagse dosering tweemaal daags toegediend worden. In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers dienen alternatieve combinaties zonder efavirenz te worden overwogen (zie rubriek 4.4).
Nevirapine	Dolutegravir↓ (niet onderzocht, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals is gezien bij efavirenz, wordt verwacht als gevolg van inductie)	De aanbevolen volwassenen dosis dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met nevirapine. Bij pediatrische patiënten moet de op het gewicht gebaseerde eenmaaldaagse dosering tweemaal daags toegediend worden. In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers dienen alternatieve combinaties zonder nevirapine te worden overwogen (zie rubriek 4.4).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Nucleoside reverse transcriptaseremmers		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Proteaseremmers		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historische controlegroepen) (remming van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig. Tivicay mag in combinatie met atazanavir niet hoger worden gedoseerd dan 50 mg tweemaal daags (zie rubriek 5.2) vanwege gebrek aan gegevens.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (remming van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig. Tivicay mag in combinatie met atazanavir niet hoger worden gedoseerd dan 50 mg tweemaal daags (zie rubriek 5.2) vanwege gebrek aan gegevens.

Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_T ↓ 76% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	De aanbevolen volwassenen dosis dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met tipranavir/ritonavir. Bij pediatrische patiënten moet de op het gewicht gebaseerde eenmaaldaagse dosering tweemaal daags toegediend worden. In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers dient deze combinatie te worden vermeden (zie rubriek 4.4).
Fosamprenavir / ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_T ↓ 49% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig indien er geen resistentie bestaat tegen de klasse van de integraseremmers. In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers dienen alternatieve combinaties zonder fosamprenavir/ritonavir te worden overwogen.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{24h} ↓ 38% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24h} ↓ 6%	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Andere antivirale middelen		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_T ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir veranderde de dolutegravir plasmaconcentratie niet in klinisch relevante mate. Dolutegravir veranderde de daclatasvir plasmaconcentratie niet. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Andere middelen		
Kaliumkanaalblokkers		
Fampridine (ook wel dalfampridine genoemd)	Fampridine ↑	Gelijktijdige toediening van dolutegravir veroorzaakt mogelijk insulten vanwege de toegenomen plasmaconcentratie fampridine door remming van het OCT2-transporteiwit; gelijktijdige toediening is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van fampridine met dolutegravir is gecontra-indiceerd.
Anticonvulsiva		
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_T ↓ 73%	De aanbevolen volwassenen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags bij gelijktijdige toediening met carbamazepine. Bij pediatrische patiënten moet de op het gewicht gebaseerde eenmaaldaagse dosering tweemaal daags toegediend worden. Indien mogelijk moeten bij INI-resistente patiënten alternatieven voor carbamazepine worden gebruikt.
Oxcarbazepine Fenytoïne Fenobarbital	Dolutegravir↓ (niet onderzocht, afname verwacht vanwege enzyminductie van UGTA1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht)	De aanbevolen volwassenen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags bij gelijktijdige toediening met deze metabole inductoren. Bij pediatrische patiënten moet de op het gewicht gebaseerde eenmaaldaagse dosering tweemaal daags toegediend worden. Indien mogelijk moeten bij INI-resistente patiënten alternatieve combinaties zonder deze metabole inductoren worden gebruikt.
Azoolantimycotica		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir↔ (niet onderzocht)	Er is geen dosisaanpassing nodig. Op basis van gegevens van andere CYP3A4-remmers wordt geen aanmerkelijke verhoging verwacht.
Kruidenproducten		

Sint-janskruid	Dolutegravir↓ (niet onderzocht, afname wordt verwacht vanwege enzyminductie van UGTA1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht)	De aanbevolen volwassenen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags bij gelijktijdige toediening met sint-janskruid. Bij pediatrische patiënten moet de op het gewicht gebaseerde eenmaaldaagse dosering tweemaal daags toegediend worden. Indien mogelijk moeten bij INI-resistente patiënten alternatieve combinaties zonder sint-janskruid worden gebruikt.
Antacida en supplementen		
Antacidum met magnesium / aluminium	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (complexe binding aan polyvalente ionen)	Antacida met magnesium/aluminium dienen in tijd goed gescheiden van de toediening van dolutegravir te worden ingenomen (ten minste 2 uur erna of 6 uur ervoor)
Calciumsupplementen (inname op de nuchtere maag)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24h} ↓ 39% (complexe binding aan polyvalente ionen)	- Wanneer Tivicay met voedsel wordt ingenomen, kunnen Tivicay en supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten gelijktijdig ingenomen worden. - Als Tivicay op de nuchtere maag wordt ingenomen, dienen zulke supplementen ten minste 2 uur na of 6 uur voor de inname van Tivicay te worden ingenomen. De vermelde reducties van de blootstelling aan dolutegravir werden waargenomen bij inname van dolutegravir en deze supplementen onder nuchtereomstandigheden. In gevoede toestand werden de veranderingen in blootstelling na inname samen met supplementen die calcium of ijzer bevatten, veranderd door het voedseleffect, wat resulteerde in een blootstelling die vergelijkbaar is met de blootstelling die verkregen wordt bij toediening van dolutegravir op de nuchtere maag.
IJzersupplementen (inname op de nuchtere maag)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24h} ↓ 56% (complexe binding aan polyvalente ionen)	
Multivitamine (die calcium, ijzer en magnesium bevat) (inname op de nuchtere maag)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24h} ↓ 32% (complexe binding aan polyvalente ionen)	
Corticosteroïden		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_T ↑ 17%	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Antidiabetica		
Metformine	Metformine↑ Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir eenmaal daags: metformine AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir tweemaal daags: metformine AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%	Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer gestart en gestopt wordt met de gelijktijdige toediening van dolutegravir met metformine. Bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen indien het gelijktijdig met dolutegravir wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op lactaatacidose bij patiënten met een matig verminderde nierfunctie ten gevolge van een verhoogde metformineconcentratie (rubriek 4.4).
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine	Dolutegravir↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_T ↓72% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Indien er geen resistentie tegen de klasse van de integraseremmers bestaat, is de aanbevolen volwassenen dosis dolutegravir 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine. Bij pediatrische patiënten moet de op het gewicht gebaseerde eenmaaldaagse dosering tweemaal daags toegediend worden. In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers dient deze combinatie te worden vermeden (zie rubriek 4.4).
Rifabutine	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_T ↓ 30% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Orale anticonceptiemiddelen		
Ethinylestradiol (EE) en norelgestromine (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir had geen farmacodynamisch effect op luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en progesteron. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met dolutegravir.
Analgetica		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% $C\tau$ ↓ 1%	Er is van geen van beide middelen een dosisaanpassing nodig.

Pediatrische patiënten
Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Tivicay kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) duidt niet op een misvormend effect of foetale/neonatale toxiciteit.

Twee grote surveillanceonderzoeken naar geboorte-uitkomsten (meer dan 14.000 zwangerschapsuitkomsten) in Botswana (Tsepamo) en Eswatini, en andere bronnen, duiden niet op een verhoogd risico op sluitingsdefecten van de neurale buis na blootstelling aan dolutegravir.

De incidentie van sluitingsdefecten van de neurale buis bij de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1.000 levendgeborenen (0,05-0,1%).

Gegevens uit het Tsepamo-onderzoek laten geen significant verschil zien in de prevalentie van sluitingsdefecten van de neurale buis (0,11%) bij zuigelingen van moeders die dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (meer dan 9.400 blootstellingen) ten opzichte van zuigelingen van moeders die een antiretroviraal regime zonder dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (0,11%), of ten opzichte van zuigelingen van moeders zonder hiv (0,07%).

Gegevens uit het Eswatini-onderzoek laten bij zuigelingen van moeders die dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (meer dan 4.800 blootstellingen) dezelfde prevalentie van sluitingsdefecten van de neurale buis zien (0,08%) als bij zuigelingen van moeders zonder hiv (0,08%).

Gegevens geanalyseerd uit het antiretrovirale zwangerschapsregister (APR) ten aanzien van meer dan 1000 zwangerschappen waarbij in het eerste trimester behandeling met dolutegravir plaatsvond, duiden niet op een verhoogd risico op ernstige geboorteafwijkingen ten opzichte van de achtergrondincidentie of vrouwen met hiv.

Bij onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij dieren werden geen ontwikkelingsstoornissen, waaronder sluitingsdefecten van de neurale buis, vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Dolutegravir passeert de placenta bij mensen. Bij zwangere vrouwen met hiv was de mediane foetale navelstrengconcentratie van dolutegravir ongeveer 1,3 keer groter vergeleken met de maternale perifere plasmaconcentratie.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van dolutegravir op pasgeborenen.

Borstvoeding
Dolutegravir wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (een mediane verhouding van dolutegravir in moedermelk versus maternale plasma van 0,033 is aangetoond). Er is onvoldoende informatie over de effecten van dolutegravir op pasgeborenen/zuigelingen.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van dolutegravir op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van dolutegravir op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid is gemeld tijdens behandeling met dolutegravir. Er dient rekening gehouden te worden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van dolutegravir wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel
De ernstigste bijwerking die bij een individuele patiënt werd gezien, was een overgevoeligheidsreactie met huiduitslag en ernstige levereffecten (zie rubriek 4.4). De vaakst geziene bijwerkingen tijdens de behandeling waren misselijkheid (13%), diarree (18%) en hoofdpijn (13%).

Samenvattende tabel van bijwerkingen
De bijwerkingen waarvan het ten minste mogelijk wordt geacht dat ze verband houden met dolutegravir staan vermeld per lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4 Bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	Sideroblastische anemie[1]
Immuunsysteem-aandoeningen	Soms	Overgevoeligheid (zie rubriek 4.4)
	Soms	Immuunreactiveringssyndroom (zie rubriek 4.4)[2]
Psychische stoornissen	Vaak	Insomnia
	Vaak	Abnormale dromen
	Vaak	Depressie
	Vaak	Angst
	Soms	Paniekaanval
	Soms	Suïcidale gedachten of suïcidepoging (in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte)
	Zelden	Gelukte zelfmoord* *in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte.
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zeer vaak	Nausea
	Zeer vaak	Diarree
	Vaak	Braken
	Vaak	Flatulentie
	Vaak	Bovenbuikpijn
	Vaak	Abdominale pijn
	Vaak	Abdominaal ongemak
Lever- en galaandoeningen	Vaak	Verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT)
	Soms	Hepatitis
	Zelden	Acuut leverfalen, bilirubine verhoogd[3]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash
	Vaak	Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Artralgie
	Soms	Myalgie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Vermoeidheid
Onderzoeken	Vaak	Verhogingen van creatinefosfokinase (CPK), gewicht verhoogd

[1]Reversibele sideroblastische anemie is gemeld bij behandelingen die dolutegravir bevatten. De bijdrage van dolutegravir is in deze gevallen onduidelijk.
[2]Zie hieronder in 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen'.
[3]in combinatie met verhoogde transaminasen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderingen in biochemische laboratoriumwaarden
Verhogingen van serumcreatinine traden op in de eerste week van behandeling met dolutegravir en bleven stabiel gedurende 48 weken. Een gemiddelde verandering vanaf baseline van 9,96 µmol/l werd waargenomen na 48 weken behandeling. Creatinineverhogingen waren vergelijkbaar met verschillende achtergrond-behandelingen. Deze veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd, omdat ze geen weergave zijn van een verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid.

Co-infectie met hepatitis B of C
In fase III-onderzoeken mochten patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C meedoen op voorwaarde dat de leverfunctiewaarden op baseline niet hoger waren dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (upper limit of normal, ULN). Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C vergelijkbaar met dat van patiënten zonder een co-infectie met hepatitis B of C, hoewel de percentages ASAT- en ALAT-afwijkingen bij alle behandelgroepen hoger waren in de subgroep met een co-infectie met hepatitis B en/of C. Verhogingen in leverfunctiewaarden die consistent zijn met immuunreactiveringssyndroom werden waargenomen bij een aantal proefpersonen die ook geïnfecteerd waren met hepatitis B en/of C bij het begin van de behandeling met dolutegravir, met name bij de patiënten bij wie de anti-hepatitis B-behandeling was gestaakt (zie rubriek 4.4).

Immuunreactiveringssyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten met een ernstige immuundeficiëntie bij de start van antiretrovirale combinatietherapie (CART), kan door asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties een ontstekingsreactie ontstaan. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; de gemelde tijd tot het begin van de ziekte is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten
Op basis van beschikbare gegevens uit de nog lopende onderzoeken P1093 (ING112578) en ODYSSEY (201296) die betrekking hebben op 172 zuigelingen, kinderen en jongeren(in de leeftijd van 4 weken tot 18 jaar en met een gewicht van ten minste 3 kg) die eenmaal daags de aanbevolen dosis van de filmomhulde tabletten of de dispergeerbare tabletten kregen, waren er geen bijkomende soorten bijwerkingen naast de bijwerkingen die zijn waargenomen bij volwassen populaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:.

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is op dit moment beperkte ervaring met overdosering bij dolutegravir.

Beperkte ervaring met enkelvoudige hogere doses (van maximaal 250 mg bij gezonde proefpersonen) toonde geen specifieke klachten of verschijnselen, behalve die welke vermeld staan als bijwerkingen.

De verdere behandeling moet de klinische indicatie volgen of plaatsvinden zoals aanbevolen door het Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum (Nederland)/Nationaal antigifcentrum (België), indien van toepassing. Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van dolutegravir. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunende behandeling ondergaan, met de juiste controle, indien nodig. Aangezien dolutegravir zich sterk bindt aan plasma-eiwitten, is het niet waarschijnlijk dat het significant zal worden verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, andere antivirale middelen, ATC-code: J05AJ03

Werkingsmechanisme

Dolutegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en de overdracht van de retrovirale DNA-streng voor integratie in

het DNA (desoxyribonucleïnezuur) te blokkeren. Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek
De IC_{50} voor dolutegravir in verschillende labstrengen met PBMC was 0,5 nM, en met MT-4-cellen varieerde die van 0,7-2 nM. Vergelijkbare $IC_{50's}$ werden gezien voor klinische isolaten, zonder een belangrijk verschil tussen subtypes; in een panel van 24 hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, E, F en G en groep O was de gemiddelde IC_{50}-waarde 0,2 nM (bereik 0,02-2,14). De gemiddelde IC_{50} voor 3 hiv-2-isolaten was 0,18 nM (bereik 0,09-0,61).

Antivirale activiteit in combinatie met andere antivirale middelen
Er werden geen antagonistische effecten *in vitro* gezien met dolutegravir en andere geteste antiretrovirale middelen: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc en raltegravir. Daarnaast werden geen antagonistische effecten gezien bij dolutegravir en adefovir en had ribavirine geen duidelijk effect op de werking van dolutegravir.

Effect van menselijk serum
In 100% menselijk serum bedroeg de gemiddelde eiwitvouwverschuiving 75 keer, resulterend in een voor eiwit aangepaste IC_{90} van 0,064 microgram/ml.

Resistentie

In-vitro-resistentie
Seriële passage wordt gebruikt om de resistentieontwikkeling *in vitro* te bestuderen. Wanneer de laboratoriumstreng hiv-1 IIIB werd gebruikt tijdens passage gedurende 112 dagen, verschenen de geselecteerde mutaties langzaam, met substituties op posities S153Y en F, resulterend in een gevoeligheid in de maximale vouwverandering van 4 (bereik 2-4). Deze mutaties werden niet geselecteerd bij patiënten die in klinische onderzoeken behandeld werden met dolutegravir. Met streng NL432 werden de mutaties E92Q (FC 3) en G193E (FC 3) geselecteerd. De E92Q-mutatie is geselecteerd bij patiënten met een reeds bestaande resistentie tegen raltegravir die vervolgens werden behandeld met dolutegravir (vermeld als een secundaire mutatie voor dolutegravir).

Tijdens verdere selectie-experimenten met klinische isolaten van subtype B werd de mutatie R263K gezien in alle vijf isolaten (na 20 weken en later). In isolaten van subtype C (n=2) en A/G (n=2) werd de integrasesubstitutie R263K geselecteerd in één isolaat en G118R in twee isolaten. R263K werd gemeld voor twee eerder met ART en niet eerder met INI behandelde individuele patiënten met subtype B en subtype C in het klinische programma, maar zonder effecten *in vitro* op de gevoeligheid voor dolutegravir. G118R verlaagt de gevoeligheid voor dolutegravir in mutanten die door middel van *site-directed* mutagenese zijn verkregen (FC 10), maar werd niet gevonden bij patiënten die in het fase III-programma dolutegravir kregen.

Primaire mutaties voor raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q en T66I) hebben als enkelvoudige mutaties geen invloed op de gevoeligheid *in vitro* voor dolutegravir. Wanneer mutaties die vermeld staan als secundaire mutaties die met integraseremmers verband houden (voor raltegravir /elvitegravir) toegevoegd worden aan deze primaire mutaties in experimenten met site-directed mutanten, blijft de gevoeligheid voor dolutegravir onveranderd (FC < 2 vs. wildtype-virus), behalve in het geval van Q148-mutaties, waarbij een FC van 5-10 of hoger wordt gezien in combinaties met sommige secundaire mutaties. Het effect van de Q148-mutaties (H/R/K) werd ook bevestigd in passage-experimenten met site-directed mutanten. In seriële passage met streng NL432, beginnend met site-directed mutanten met N155H of E92Q, werd geen verdere selectie van resistentie gezien (FC onveranderd rond 1). Daarentegen werden, beginnend met mutanten die een Q148H-mutatie (FC 1) bevatten, uiteenlopende secundaire mutaties gezien met een consistente verhoging van de FC tot waarden > 10.

Een klinisch relevante fenotypische cut-offwaarde (FC vs. wildtype-virus) is niet vastgesteld; genotypische resistentie was een betere voorspellende parameter voor het resultaat.

Er werden 705 tegen raltegravir resistente isolaten van eerder met raltegravir behandelde patiënten geanalyseerd voor gevoeligheid voor dolutegravir. Dolutegravir heeft een ≤ 10 FC tegen 94% van de 705 klinische isolaten.

In-vivo-resistentie
Bij eerder onbehandelde patiënten die dolutegravir + 2 NRTI's kregen in fase IIb en fase III, werd geen ontwikkeling van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers of de NRTI-klasse gezien (n=1.118, follow-up van 48-96 weken). Bij niet eerder behandelde patiënten die in de GEMINI-onderzoeken tot en met week 144 dolutegravir + lamivudine kregen (n=716), werd geen ontwikkeling van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers of tegen de NRTI-klasse gezien.

Bij patiënten bij wie eerdere behandelingen hadden gefaald, maar die niet eerder met de klasse van de integraseremmers (SAILING-onderzoek) waren behandeld, werd substitutie bij integraseremmers waargenomen bij 4 van de 354 patiënten (follow-up 48 weken) die behandeld werden met dolutegravir. Dit werd gegeven in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerde achtergrondbehandeling (*background regimen*, BR). Van deze vier hadden twee proefpersonen een unieke R263K-integrasesubstitutie, met een maximale FC van 1,93, had één proefpersoon een polymorfe V151V/I-integrasesubstitutie, met een maximale FC van 0,92, en had één proefpersoon reeds bestaande integrasemutaties en wordt aangenomen dat die met integrase bekend was of door overdracht geïnfecteerd was met een integraseresistent virus. De R263K-mutatie werd ook *in vitro* geselecteerd (zie hierboven).

In geval van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers (VIKING-3-onderzoek) werden de volgende mutaties geselecteerd bij 32 patiënten met een in het protocol gedefinieerd virologisch falen (*protocol defined virological failure* - PDVF) tot en met week 24 en met gepaarde genotypen (allemaal behandeld met dolutegravir 50 mg tweemaal daags + geoptimaliseerde achtergrondmiddelen): 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), en N155H (n=1) en E157E/Q (n=1). Tijdens de behandeling ontstane integraseresistentie verscheen meestal bij patiënten met een voorgeschiedenis van de Q148-mutatie (baseline of bij anamnese).
Vijf andere patiënten maakten PDVF door tussen de weken 24 en 48, 2 van deze 5 patiënten hadden mutaties die tijdens de behandeling ontstonden. Tijdens de behandeling ontstane mutaties of mengvormen van waargenomen mutaties waren L74I (n=1), N155H (n=2).

In het VIKING-4 onderzoek werd dolutegravir (plus geoptimaliseerde achtergrondbehandeling) onderzocht bij patiënten, die bij de screening van 30 patiënten primaire genotypische resistentie tegen INIs vertoonden. De tijdens de behandeling waargenomen optredende mutaties waren consistent met de mutaties die in het VIKING-3 onderzoek zijn waargenomen.

Bij pediatrische patiënten bij wie eerdere behandelingen hadden gefaald, maar die niet eerder met de klasse van de integraseremmers waren behandeld, werd de integraseremmersubstitutie G118R waargenomen bij 5 van de 159 patiënten die behandeld werden met dolutegravir in combinatie met een door de onderzoeker geselecteerde achtergrondbehandeling. Vier van deze vijf deelnemers hadden de volgende bijkomende integrase-geassocieerde substituties: L74M, E138E/K, E92E/Q en T66I. Voor vier van de vijf deelnemers bij wie G118R was ontstaan, waren fenotypische gegevens beschikbaar. Bij deze vier deelnemers liep de FC voor dolutegravir (de factor waarmee de gevoeligheid voor dolutegravir verschilt van die van het wildtype-virus) uiteen van 6 tot 25.

Effecten op het elektrocardiogram

Er werden geen relevante effecten gezien op het QTc-interval, met doses die de klinische dosis ongeveer driemaal overschreden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Niet eerder behandelde patiënten
De werkzaamheid van dolutegravir bij niet eerder behandelde proefpersonen met een hiv-infectie is gebaseerd op de analyses van gegevens over 96 weken uit twee gerandomiseerde, internationale, dubbelblinde onderzoeken met actief controlemiddel, SPRING-2 (ING113086) en SINGLE (ING114467). Dit wordt ondersteund door gegevens over 96 weken van een open-label, gerandomiseerd onderzoek met actief controlemiddel, FLAMINGO (ING114915) en aanvullende gegevens van de open-label fase van SINGLE tot 144 weken. De werkzaamheid van dolutegravir in combinatie met lamivudine bij volwassenen wordt ondersteund door gegevens na 144 weken uit twee identieke gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, non-inferioriteitsonderzoeken van 148 weken, GEMINI-1 (204861) en GEMINI-2 (205543).

In SPRING-2 werden 822 volwassenen gerandomiseerd, die vervolgens ten minste één dosis dolutegravir 50 mg eenmaal daags of raltegravir (RAL) 400 mg tweemaal daags kregen, beide toegediend met ABC/3TC of TDF/FTC. Op baseline was de mediane leeftijd van de patiënten 36 jaar, was 14% vrouw, was 15% niet blank, had 11% een co-infectie met hepatitis B en/of C en had 2% CDC-klasse C; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

In SINGLE werden 833 proefpersonen gerandomiseerd, die vervolgens ten minste één dosis dolutegravir 50 mg eenmaal daags kregen met een vaste dosis abacavir-lamivudine (dolutegravir + ABC/3TC) of een vaste dosis efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). Op baseline was de mediane leeftijd van de patiënten 35 jaar, was 16% vrouw, was 32% niet blank, had 7% een co-infectie met hepatitis C en had 4% CDC-klasse C; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

Het primaire eindpunt en andere resultaten in week 48 (inclusief resultaten per belangrijke covariabelen op baseline) voor SPRING-2 en SINGLE staan in tabel 5.

Tabel 5 Respons in SPRING-2 en SINGLE na 48 weken (Snapshot-algoritme, < 50 kopieën/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg eenmaal daags + 2 NRTI's N=411	**RAL 400 mg tweemaal daags + 2 NRTI's N=411**	**Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC eenmaal daags N=414**	**EFV/TDF/FTC eenmaal daags N=419**
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	88%	85%	88%	81%
Behandelverschil*	2,5% (95%-BI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95%-BI: 2,5%, 12,3%)	
Virologische non-respons†	5%	8%	5%	6%
hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml per baseline covariabelen				
Viruslast op baseline (kopieën/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+ op baseline (cellen/mm^3)				
< 200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 tot < 350	128/144 (89%)	118/139 (85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥ 350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
NRTI-achtergrondbehandeling				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	n.v.t.	n.v.t.
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	n.v.t.	n.v.t.
Geslacht				
Man	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Vrouw	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Ras				
Blank	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238 /285 (84%)
Afro-Amerikaans/Afrikaanse afkomst/anders	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Leeftijd (jaar)				
< 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%)
Mediane verandering in CD4 t.o.v. baseline	230	230	246‡	187‡

* Aangepast voor baselinestratificatiefactoren.
† Inclusief proefpersonen die vóór week 48 van BR veranderden naar een nieuwe klasse of van BR veranderden terwijl dat volgens het protocol niet was toegestaan of vanwege gebrek aan werkzaamheid (alleen voor SPRING-2), proefpersonen die stopten vóór week 48 vanwege gebrek aan of verlies van werkzaamheid en proefpersonen die ≥ 50 kopieën hadden in het venster van 48 weken.
‡ Aangepaste gemiddelde behandelverschil was statistisch significant (p < 0,001).

Op week 48 was dolutegravir niet-inferieur aan raltegravir in het SPRING-2-onderzoek, en in het SINGLE-onderzoek was dolutegravir + ABC/3TC superieur aan EFV/TDF/FTC (p=0,003), zie tabel 5 hierboven.
In SINGLE was de mediane tijd tot virussuppressie korter bij de patiënten die dolutegravir kregen (28 vs. 84 dagen, p < 0,0001, vooraf gespecificeerde en voor multipliciteit aangepaste analyse).

Op week 96 waren de resultaten consistent met de resultaten die werden gezien op week 48.
In SPRING-2 was dolutegravir nog steeds niet-inferieur aan raltegravir (virussuppressie bij 81% vs. 76% van de patiënten) en met een mediane verandering in CD4-celaantal van respectievelijk 276 vs. 264 cellen/mm^3.
In SINGLE was dolutegravir + ABC/3TC nog steeds superieur aan EFV/TDF/FTC (virussuppressie bij 80% vs. 72%, behandelingsverschil 8,0% (2,3; 13,8), p=0,006 en met een aangepaste gemiddelde verandering in CD4-celaantallen van respectievelijk 325 vs. 281 cellen/mm^3.
Bij 144 weken in de open-label fase van SINGLE was de virologische suppressie gehandhaafd; de dolutegravir + ABC/3TC-arm (71%) was superieur aan de EFV/TDF/FTC-arm (63%), het behandelingsverschil was 8,3% (2,0; 14,6).

In FLAMINGO (ING114915), een open-label, gerandomiseerd onderzoek met werkzaam controlemiddel, kregen 484 met hiv-1 geïnfecteerde antiretrovirale therapienaïeve volwassenen ofwel een dosis dolutegravir 50 mg eenmaal per dag (n=242) ofwel darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg eenmaal per dag (n=242). Beide werden toegediend met ofwel ABC/3TC ofwel TDF/FTC.
Op baseline was de mediane leeftijd van de patiënten 34 jaar, was 15% vrouw, was 28% niet blank, had 10% een co-infectie met hepatitis B en/of C en had 3% CDC-klasse C; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.
Virussuppressie (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) in de dolutegravirgroep (90%) was superieur aan de DRV/r groep (83%) na 48 weken. Het aangepaste verschil in proportie en het 95%-BI waren 7,1% (0,9; 13,2), p=0,025.
Bij 96 weken was de virologische suppressie in de dolutegravir groep (80%) superieur aan de DRV/r groep (68%), (aangepast behandelingsverschil [dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95%-BI: [4,7; 20,2]).

In GEMINI-1 (204861) en GEMINI-2 (205543), identieke gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken van 148 weken, werden 1433 met hiv-1 geïnfecteerde antiretrovirale therapienaïeve volwassen proefpersonen gerandomiseerd ofwel naar een behandelschema met twee geneesmiddelen bestaande uit dolutegravir 50 mg plus lamivudine 300 mg eenmaal daags ofwel naar een behandelschema met drie geneesmiddelen bestaande uit dolutegravir 50 mg eenmaal daags en een vaste dosis TDF/FTC. Proefpersonen werden ingeschreven met een hiv-1 RNA in het plasma bij screening van 1.000 kopieën/ml tot ≤ 500.000 kopieën/ml. Op baseline, in de gepoolde analyse, was de mediane leeftijd van de patiënten 33 jaar, was 15% vrouw, was 31% niet blank, had 6% een co-infectie met hepatitis C en had 9% CDC-stadium 3. Ongeveer een derde van de patiënten was geïnfecteerd met een non-B-subtype van hiv; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen. Virussuppressie (hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml) in de groep met dolutegravir plus lamivudine was non-inferieur aan de groep met dolutegravir plus TDF/FTC na 48 weken, zoals getoond in tabel 6. De resultaten van de gepoolde analyse kwamen overeen met die van de afzonderlijke onderzoeken, waardoor aan het primaire eindpunt (verschil in aandeel < 50 kopieën/ml hiv-1 RNA in plasma in week 48 op basis van het Snapshot-algoritme) werd voldaan. Het aangepaste verschil was -2,6% (95%-BI: -6,7; 1,5) voor GEMINI-1 en -0,7% (95%-BI: -4,3; 2,9) voor GEMINI-2 met een vooraf vastgestelde non-inferioriteitsmarge van 10%.

Tabel 6 Respons (< 50 kopieën/ml, snapshot) in GEMINI 1 + 2, gepoolde gegevens na 48 weken.

	dolutegravir + 3TC (N=716) n/N (%)	**dolutegravir + TDF/FTC (N=717) n/N (%)**
Alle patiënten	655/716 (91)	669/717 (93)
	aangepast verschil -1,7% (BI 95%: -4,4, 1,1) [a]	
Per hiv-1 RNA op baseline		
≤ 100.000 kopieën/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100.000 kopieën/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Per CD4+		
≤ 200 cellen/mm^3	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 cellen/mm^3	605/653 (93)	618/662 (93)
Per subtype van hiv-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound tot en met week 48 [b]	6 (< 1)	4 (< 1)
Gemiddelde verandering in CD4-celaantal ten opzichte van baseline in week 48, cellen/mm^3	224	217

[a] Aangepast voor stratificatiefactoren op baseline: hiv-1 RNA in plasma (≤ 100,000 kopieën/ml vs. > 100.000 kopieën/ml) en CD4+-celaantal (≤ 200 cellen/mm^3 vs. > 200 cellen/mm^3).
[b] Bevestigde hiv-1 RNA-waarden in plasma tot ≥ 200 kopieën/ml na eerder bevestigde suppressie tot < 200 kopieën/ml.

Na 96 en 144 weken in de GEMINI-onderzoeken was de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het aangepaste behandelverschil van het aandeel proefpersonen met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml (snapshot) hoger dan de niet-inferioriteitsmarge van -10%, voor de afzonderlijke onderzoeken en voor de gepoolde analyse, zie tabel 7.

Tabel 7 Virologische resultaten (Snapshot-algoritme) in GEMINI 1 + 2, gepoolde gegevens na 96 en 144 weken

	Gepoolde gegevens uit GEMINI-1 en GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**	**DTG + 3TC N=716**	**DTG + TDF/FTC N=717**
	Week 96		Week 144	
Hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml	86%	90%	82%	84%
Behandelverschil† (95%-betrouwbaarheidsinterval)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Virologische non-respons	3%	2%	3%	3%
Redenen				
Gegevens binnen venster, ≥ 50 kopieën/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Gestopt, gebrek aan werkzaamheid	1%	<1%	1%	<1%
Gestopt, andere redenen, ≥ 50 kopieën/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Verandering in ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Geen virologische gegevens in het venster van week 96/week 144	11%	9%	15%	14%
Redenen				
Onderzoek gestopt vanwege bijwerking of overlijden	3%	3%	4%	4%
Onderzoek gestopt vanwege andere redenen	8%		11%	9%
Niet meer beschikbaar voor follow-up	3%	5%	3%	3%
Toestemming ingetrokken	3%	1%	4%	3%
Afwijkingen van protocol	1%	2%	2%	1%
Beslissing van arts	1%	1%	2%	1%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in onderzoek gebleven	0%	<1%	<1%	<1%
		<1%		

DTG = Dolutegravir
* De resultaten van de gepoolde analyse zijn in lijn met die van de afzonderlijke onderzoeken.
† Gebaseerd op de CMH-gestratificeerde analyse aangepast voor de volgende baselinestratificatiefactoren: hiv-1 RNA in plasma (≤ 100.000 kopieën/ml vs. > 100.000 kopieën/ml) en aantal CD4+-cellen (≤ 200 cellen/mm^3 vs. > 200 cellen/mm^3). De gepoolde analyse is ook gestratificeerd naar onderzoek. Beoordeeld door gebruik te maken van een niet-inferioriteitsmarge van 10%.
N = Aantal personen in elke behandelgroep

De gemiddelde toename in CD4+ T-cellen tot en met week 144 was 302 cellen/m^3 in de groep met dolutegravir plus lamivudine en 300 cellen/mm^3 in de groep met dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine.

Tijdens de behandeling ontstane resistentie bij niet eerder behandelde patiënten met therapiefalen
Tijdens de 96 weken durende onderzoeken SPRING-2 en FLAMINGO en 144 weken bij SINGLE, werden er in de dolutegravirbevattende armen geen gevallen van tijdens de behandeling ontstane primaire resistentie tegen de integrase- of NTRI-klasse gezien.
In de vergelijkingsarmen werd bij patiënten die darunavir/r kregen in FLAMINGO hetzelfde gebrek aan resistentie-ontwikkeling gezien tijdens de behandeling.
In SPRING-2 faalden 4 patiënten in de RAL-arm met ernstige NRTI-mutaties en ontwikkelde 1 patiënt resistentie tegen raltegravir. In SINGLE faalden 6 patiënten in de EFV/TDF/FTC-arm met mutaties die verband houden met NNTRI-resistentie, en ontwikkelde een patiënt een ernstige NTRI-mutatie.

Tot en met 144 weken in de GEMINI-1- en GEMINI-2-onderzoeken werden geen gevallen van ontstane resistentie tegen de integrase- of NRTI-klasse gezien in de dolutegravir+3TC-groep of de vergelijkende dolutegravir+TDF/FTC-groep.

Patiënten met een eerder falen van de behandeling, maar die niet zijn blootgesteld aan de klasse van de integraseremmers
In het internationale multicentrisch, dubbelblinde SAILING-onderzoek (ING111762) werden 719 met hiv-1 geïnfecteerde, antiretrovirale-behandeling (ART)-ervaren volwassenen gerandomiseerd en vervolgens behandeld met óf dolutegravir 50 mg eenmaal daags óf raltegravir 400 mg tweemaal daags met door de onderzoeker geselecteerde achtergrondbehandeling die bestond uit maximaal 2 middelen (waaronder ten minste één volledig actief middel). Op baseline was de mediane leeftijd van de patiënten 43 jaar, was 32% vrouw, was 50% niet blank, had 16% een co-infectie met hepatitis B en/of C en had 46% CDC-klasse C. Op baseline waren alle patiënten resistent tegen ten minste 2 klassen antiretrovirale middelen, en was 49% van de proefpersonen resistent tegen ten minste 3 klassen antiretrovirale middelen.

De resultaten in week 48 (inclusief resultaten per belangrijke covariabelen op baseline) voor SAILING staan weergegeven in tabel 8.

Tabel 8 Respons in SAILING na 48 weken (Snapshot-algoritme, < 50 kopieën/ml)

	dolutegravir 50 mg eenmaal daags + BR N=354§	**RAL 400 mg tweemaal daags + BR N=361§**
Hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml	71%	64%
Aangepast behandelverschil‡	7,4% (95%-BI: 0,7%, 14,2%)	
Virologische non-respons	20%	28%
hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml per baseline covariabelen		
Viruslast op baseline (kopieën/ml)		
≤ 50.000 kopieën/ml	186/249 (75%)	180/254 (71%)
> 50.000 kopieën/ml	65/105 (62%)	50/107 (47%)
CD4+ op baseline (cellen/mm^3)		
< 50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 tot < 200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 tot < 350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥ 350	77/99 (78%)	71/98 (72%)
Achtergrondbehandeling		
Genotypische gevoeligheidsscore* < 2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Genotypische gevoeligheidsscore* =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
Gebruik van DRV in achtergrondbehandeling		
Geen DRV-gebruik	143/214 (67%)	126/209 (60%)
DRV-gebruik met primaire PI-mutaties	58/68 (85%)	50/75 (67%)
DRV-gebruik zonder primaire PI-mutaties	50/72 (69%)	54/77 (70%)
Geslacht		
Man	172/247 (70%)	156/238 (66%)
Vrouw	79/107 (74%)	74/123 (60%)
Ras		
Blank	133/178 (75%)	125/175 (71%)
Afro-Amerikaans/Afrikaanse afkomst/anders	118/175 (67%)	105/185 (57%)
Leeftijd (jaar)		

< 50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥ 50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
Hiv-subtype		
Clade B	173/241 (72%)	159/246 (65%)
Clade C	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Overig†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
Gemiddelde toename in CD4+-T-cellen (cellen/mm^3)	162	153

‡ Aangepast voor baselinestratificatiefactoren.
§ 4 proefpersonen werden uitgesloten van de werkzaamheidsanalyse vanwege de gegevensintegriteit bij één onderzoekscentrum
* De genotypische gevoeligheidsscore (*Genotypic Susceptibility Score*, GSS) werd gedefinieerd als het totale aantal ART's in de BR waarvoor het virusisolaat van een proefpersoon gevoeligheid vertoonde op baseline op basis van genotypische resistentietests.
† Overige clades waren onder meer: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), alle andere < 10.

In het SAILING-onderzoek was de virologische suppressie (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) in de Tivicay-arm (71%) statistisch superieur aan die in de raltegravir-arm (64%) in week 48 (p=0,03).

Het aantal proefpersonen waarbij de therapie faalde door tijdens de behandeling ontstane integraseresistentie, was statistisch lager bij Tivicay (4/354, 1%) dan bij raltegravir (17/361, 5%) (p=0,003) (raadpleeg voor bijzonderheden de rubriek '*In-vivo*-resistentie' hierboven).

Patiënten met een eerder falen van de behandeling, waaronder die met een integraseremmer (en resistentie tegen de klasse van de integraseremmers)
In het multicentrisch, open-label, eenarmige VIKING-3-onderzoek (ING112574) kregen met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren volwassenen met virologisch falen en actueel of anamnestisch bewijs voor resistentie tegen raltegravir en/of elvitegravir Tivicay 50 mg tweemaal daags met de actuele falende achtergrondbehandeling gedurende 7 dagen, maar met geoptimaliseerde achtergrond-ART vanaf dag 8. In het onderzoek waren 183 patiënten opgenomen, 133 met INI-resistentie bij screening en 50 met alleen anamnestisch bewijs van resistentie (en niet bij screening). Raltegravir/elvitegravir maakte deel uit van de actuele falende behandeling bij 98/183 patiënten (en maakte bij de andere patiënten deel uit van eerder falende behandelingen). Op baseline was de mediane leeftijd van de patiënten 48 jaar, was 23% vrouw, was 29% niet blank en had 20% een co-infectie met hepatitis B en/of C. De mediane CD4+ op baseline was 140 cellen/mm^3, de mediane duur van eerdere ART was 14 jaar en 56% was CDC-klasse C. Proefpersonen vertoonden resistentie tegen ART met meerdere geneesmiddelenklassen op baseline: 79% had ≥ 2 belangrijke NRTI-mutaties, 75% ≥ 1 belangrijke NNRTI-mutatie, en 71% ≥ 2 belangrijke PI-mutaties; 62% had niet de R5-variant van het virus.

Gemiddelde verandering t.o.v. baseline in hiv-RNA op dag 8 (primair eindpunt) was -1,4log$_{10}$ kopieën/ml (95%-BI -1,3 – -1,5log$_{10}$, p < 0,001). Respons ging gepaard met een INI-mutatieroute op baseline, zoals getoond in tabel 9.

Tabel 9 Virologische respons (dag 8) na 7 dagen functionele monotherapie bij patiënten met RAL/EVG als onderdeel van het actuele falende regime, VIKING-3

Baseline parameters	**dolutegravir 50 mg BID N=88***		
	n	Gemiddelde (SD) Plasma hiv-1 RNA log$_{10}$ c/ml	Mediaan
Afgeleide IN mutatiegroep met voortdurende RAL/EVG op baseline			
Primaire mutatie anders dan Q148H/K/R[a]	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 secundaire mutatie[b]	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 secundaire mutaties[b]	14	-0,75 (0,84)	-0,45

*Van de 98 patiënten op RAL/EVG als onderdeel van een huidig falend regime, hadden 88 patiënten detecteerbare primaire INI-mutaties op baseline en op dag 8 een plasma hiv-1 RNA uitkomst geschikt voor evaluatie
[a] Inclusief primaire IN resistentiemutaties N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
[b] Secundaire mutaties van G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Bij patiënten zonder een op baseline gedetecteerde primaire mutatie (N=60) (d.w.z. RAL/EVG was geen onderdeel van de actuele falende therapie) was er een 1,63log$_{10}$ reductie van de viruslast op dag 8.

Na de functionele monotherapiefase hadden proefpersonen de mogelijkheid om hun achtergrondbehandeling opnieuw te optimaliseren, indien mogelijk.
Het algehele responspercentage tijdens 24 weken behandeling, 69% (126/183), bleef in het algemeen 48 weken lang gehandhaafd bij 116/183 (63%) van de patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml (ITT-E, snapshot algoritme).
Wanneer patiënten die stopten met therapie vanwege onwerkzaamheid en vanwege ernstige protocoldeviaties (onjuiste dolutegravirdosering of verboden geneesmiddelengebruik) werden uitgesloten, waren de corresponderende responspercentages van de overgebleven patiënten (dat is de populatie met virologisch behandelresultaat, de "*Virological outcome-population*") 75% (120/161, week 24) en 69% (111/160, week 48).

De respons was lager wanneer de Q148-mutatie aanwezig was op baseline, en met name in aanwezigheid van ≥ 2 secundaire mutaties, zie tabel 10.
De algehele gevoeligheidsscore (*overall susceptibility score*, OSS) van de geoptimaliseerde achtergrondbehandelingen (*optimised background regimens*, OBR) werd niet geassocieerd met de respons in week 24, noch met de respons op week 48.

Tabel 10 Respons per resistentie op baseline, VIKING-3 VO-populatie (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml, Snapshot-algoritme)

	Week 24 (N=161)					**Week 48 (N=160)**
Afgeleide IN-mutatiegroep	**OSS=0**	**OSS=1**	**OSS=2**	**OSS > 2**	**Totaal**	**Totaal**
Geen primaire IN mutatie[1]	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Primaire mutaties anders dan Q148H/K/R[2]	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 secundaire mutatie[3]	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 secundaire mutaties [3]	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
[1]anamnestisch of fenotypisch bewijs van alleen INI-resistentie. [2]N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q [3] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: gecombineerde genotypische en fenotypische resistentie (*Monogram Biosciences Net Assessment*)						

De mediane verandering in CD4+-T-celtelling t.o.v. baseline voor VIKING-3 gebaseerd op waargenomen gegevens was 61 cellen/mm^3 op week 24 en 110 cellen/mm^3 op week 48.

In het dubbelblinde, placebogecontroleerde VIKING-4-onderzoek (ING116529) werden 30 met hiv-1 geïnfecteerde, ART-ervaren volwassenen met primaire genotypische resistentie tegen INI's bij de screening gerandomiseerd om te worden behandeld met ofwel dolutegravir 50 mg tweemaal daags of placebo met de actuele falende behandeling gedurende 7 dagen gevolgd door een open-labelfase waarin alle proefpersonen dolutegravir kregen. Op baseline was de mediane leeftijd van de patiënten 49 jaar, was 20% vrouw, was 58% niet blank en had 23% een co-infectie met hepatitis B en/of C. De mediane CD4+ op baseline was 160 cellen/mm^3, de mediane duur van eerdere ART was 13 jaar en 63% was CDC-klasse C. Proefpersonen vertoonden resistentie tegen ART met meerdere geneesmiddelenklassen op baseline; 80% had ≥ 2 grote NRTI-mutaties, 73% ≥ 1 grote NNRTI-mutatie en 67% ≥ 2 grote PI mutaties; 83% had niet de R5-variant van het virus. Zestien van de 30 patiënten (53%) had op baseline het Q148-virus. Het primaire eindpunt op dag 8 toonde aan dat dolutegravir 50 mg tweemaal daags superieur was aan placebo, met een aangepast gemiddeld behandelverschil voor de verandering t.o.v. baseline in hiv-1-RNA in het plasma van -1,2$\log_{10}$ kopieën/ml (95%-BI -1,5 - -0,8$\log_{10}$ kopieën/ml, p < 0,001). De responsen op dag 8 in dit placebogecontroleerde onderzoek waren volledig in lijn met degene die waren gezien in VIKING-3 (niet placebogecontroleerd), inclusief de integraseresistentiecategorieën op baseline. Op week 48 hadden 12/30 (40%) van de personen hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml (ITT-E, Snapshot algoritme).

In een gecombineerde analyse van VIKING-3 en VIKING-4 (n=186, VO-populatie) bedroeg het aandeel van personen met een hiv-RNA < 50 kopieën/ml op week 48 123/186 (66%). Voor personen met een hiv-RNA < 50 kopieën/ml die geen Q148-mutaties hadden, bedroeg het aandeel 96/126 (76%); voor Q148+1 bedroeg dit aandeel 22/41 (54%) en voor Q148+ ≥ 2 secundaire mutaties 5/19 (26%).

Pediatrische patiënten

In een nog lopend multicentrisch fase I/II-openlabelonderzoek van 48 weken (P1093/ING112578) zijn de farmacokinetische parameters, veiligheid, verdraagbaarheid en werkzaamheid van dolutegravir filmomhulde tabletten en dolutegravir dispergeerbare tabletten onderzocht bij gebruik in eenmaaldaagse dosering bij gebruik in combinatiebehandelingen bij met hiv-1 geïnfecteerde zuigelingen, kinderen en jongeren in de leeftijd van ≥ 4 weken tot < 18 jaar, van wie de meesten behandelingservaren waren.

De werkzaamheidsresultaten (tabel 11) hebben betrekking op deelnemers die de aanbevolen eenmaaldaagse dosering van de filmomhulde tabletten of de dispergeerbare tabletten kregen.

Tabel 11 Antivirale en immunologische activiteit tot en met week 24 en week 48 bij pediatrische patiënten

	Week 24 N=75		Week 48 N=66	
	n/N	**% (95% BI)**	**n/N**	**% (95% BI)**
Aandeel deelnemers met hiv-RNA < 50 kopieën/ml[a, b]	42/75	56 (44,1, 67,5)	43/66	65,2 (52,4, 76,5)
Aandeel deelnemers met hiv-RNA < 400 kopieën/ml[b]	62/75	82,7 (72,2, 90,4)	53/66	80,3 (68,7, 89,1)
	Mediaan (n)	**(Q1, Q3)**	**Mediaan (n)**	**(Q1, Q3)**
Verandering ten opzichte van baseline in CD4+-celtelling (cellen/mm^3)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Verandering ten opzichte van baseline in CD4+-percentage	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)

Q1, Q3= Respectievelijk het eerste kwartiel en het derde kwartiel.
[a] Testuitslagen van < 200 kopieën/ml die afkomstig waren van hiv-1-RNA-testen met een detectiegrens (LLOD) van 200 kopieën/ml, werden bij deze analyse beschouwd als > 50 kopieën/ml
[b] Bij de analyses werd gebruikgemaakt van een Snapshot-algoritme

Onder deelnemers bij wie virologisch falen optrad, was bij 5 van de 36 personen de integraseremmersubstitutie G118R ontstaan. Vier van deze vijf deelnemers hadden de volgende bijkomende integrasegeassocieerde substituties: L74M, E138E/K, E92E/Q en T66I. Voor vier van de vijf deelnemers bij wie G118R was ontstaan, waren fenotypische gegevens beschikbaar. Bij deze vier deelnemers liep de FC voor dolutegravir (de factor waarmee de gevoeligheid voor dolutegravir verschilt van die van het wildtype-virus) uiteen van 6 tot 25.

Het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoeken met Tivicay bij pediatrische patiënten van 4 weken tot jonger dan 6 jaar met een hiv-infectie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van dolutegravir plus lamivudine als behandelschema met twee geneesmiddelen bij pediatrische patiënten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van dolutegravir is bij gezonde en met hiv geïnfecteerde proefpersonen vergelijkbaar. De PK-variabiliteit van dolutegravir is laag tot matig. In fase I-onderzoeken bij gezonde proefpersonen varieerde de CVb% tussen proefpersonen onderling voor de AUC en de C_{max} van ~20 tot 40% en voor de C_τ van 30 tot 65% tussen de onderzoeken. De PK-variabiliteit tussen proefpersonen onderling van dolutegravir was hoger bij proefpersonen met een hiv-infectie dan bij gezonde proefpersonen. De variabiliteit binnen individuele proefpersonen (CVw%) is lager dan de variabiliteit tussen proefpersonen.

Filmomhulde tabletten en dispergeerbare tabletten hebben niet dezelfde biologische beschikbaarheid. De relatieve biologische beschikbaarheid van dispergeerbare tabletten is ongeveer 1,6 keer zo hoog als die van filmomhulde tabletten. Hieruit volgt dat toediening van een dolutegravir-dosis van 50 mg in de vorm van een, of meerdere, filmomhulde tabletten een blootstelling oplevert die vergelijkbaar is met de blootstelling bij toediening van een dolutegravir-dosis van 30 mg in de vorm van zes 5 mg dispergeerbare tabletten. Evenzo zal toediening van een dolutegravir-dosis van 40 mg in de vorm van vier 10 mg filmomhulde tabletten een blootstelling opleveren die vergelijkbaar is met de blootstelling bij toediening van een dolutegravir-dosis van 25 mg in de vorm van vijf 5 mg dispergeerbare tabletten.

Absorptie

Dolutegravir wordt snel geabsorbeerd na orale toediening, met een mediane T_{max} van 1 tot 3 uur na dosistoediening voor de filmomhulde of dispergeerbare tabletvormen.

Voedsel verhoogde de mate en vertraagde de snelheid van absorptie van dolutegravir. De biologische beschikbaarheid van dolutegravir hangt af van de inhoud van de maaltijd: maaltijden met een laag, normaal en hoog vetgehalte verhoogden de $AUC_{(0-\infty)}$ van dolutegravir met respectievelijk 33%, 41% en 66%, verhoogden de C_{max} met respectievelijk 46%, 52% en 67%, en verlengden de T_{max} van 2 uur onder nuchtere omstandigheden tot respectievelijk 3, 4 en 5 uur bij gebruik van de filmomhulde-tabletten. Deze verhogingen kunnen klinisch relevant zijn in geval van een vaststaande resistentie tegen de klasse van de integraseremmers. Daarom wordt bij met hiv geïnfecteerde patiënten, die resistent zijn tegen de klasse van de integraseremmers, geadviseerd Tivicay met voedsel in te nemen (zie rubriek 4.2).

De absolute biologische beschikbaarheid van dolutegravir is niet vastgesteld.

Distributie

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens bindt dolutegravir zich in hoge mate (> 99%) aan humane plasma-eiwitten. Het schijnbare distributievolume is 17 l tot 20 l bij met hiv geïnfecteerde patiënten, op basis van een analyse van de populatiefarmacokinetiek. De binding van dolutegravir aan plasma-eiwitten is onafhankelijk van de concentratie dolutegravir. De concentratieratio's van geneesmiddelgerelateerde totale bloed- en plasmaradioactiviteit lag gemiddeld tussen 0,441 en 0,535, dit duidt op de minimale associatie van radioactiviteit met bloedcelbestanddelen. De ongebonden fractie dolutegravir in plasma is verhoogd bij lage serumalbuminespiegels (< 35 g/l) zoals is gezien bij proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis.

Dolutegravir is aanwezig in de liquor cerebrospinalis (liquor). Bij 13 niet eerder behandelde proefpersonen met een stabiel behandelregime van dolutegravir plus abacavir/lamivudine, was de dolutegravirconcentratie in de liquor gemiddeld 18 ng/ml (vergelijkbaar met de ongebonden plasmaconcentratie en hoger dan de IC_{50}).

Dolutegravir is aanwezig in de vrouwelijke en mannelijke voortplantingsorganen. De AUC in cervicovaginaal vocht, cervicaal weefsel en vaginaal weefsel was 6-10% van die in het overeenkomende plasma bij steady state. De AUC in het sperma was 7% en de AUC in het rectale weefsel 17% van die in het overeenkomende plasma bij steady state.

Biotransformatie

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd door middel van glucuronidering via UGT1A1 met een kleine CYP3A-component. Dolutegravir is de belangrijkste circulerende stof in het plasma; de renale eliminatie van de onveranderde werkzame stof is laag (< 1% van de dosis). Drieënvijftig procent van de totale orale dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de feces. Het is onbekend of dit geheel of gedeeltelijk toe te schrijven is aan niet-geabsorbeerde werkzame stof of uitscheiding via de gal van het glucuronidaatconjugaat, dat verder kan worden afgebroken om in het darmlumen de oorspronkelijke verbinding te vormen. Tweeëndertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, in de vorm van onder meer etherglucuronide van dolutegravir (18,9% van de totale dosis), een N-dealkyleringmetaboliet (3,6% van de totale dosis) en een metaboliet die wordt gevormd door oxidatie van het benzyl-koolstof (3,0% van de totale dosis).

Geneesmiddelinteracties

Dolutegravir toonde *in vitro* geen directe of een zwakke remming (IC_{50} > 50 µM) aan van de enzymen cytochroom P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)1A1 of UGT2B7 of de transporteiwitten Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 of MRP4. Dolutegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten van belangrijke enzymen of transporteiwitten zijn (zie rubriek 4.5).

Dolutegravir was *in vitro* geen substraat van menselijk OATP 1B1, OATP 1B3 of OCT 1.

Eliminatie

Dolutegravir heeft een terminale halfwaardetijd van ~14 uur. De schijnbare orale klaring (CL/F) is ongeveer 1 l/u bij met hiv geïnfecteerde patiënten op basis van een analyse van de populatiefarmacokinetiek.

Lineariteit/non-lineariteit

De lineariteit van de farmacokinetiek van dolutegravir is afhankelijk van de dosis en toedieningsvorm. Na orale toediening van filmomhulde-tabletvormen in het algemeen, vertoonde dolutegravir een non-lineaire farmacokinetiek met een minder dan dosisproportionele toename in plasmablootstelling van 2 tot 100 mg; de toename in dolutegravirblootstelling lijkt echter wel dosisproportioneel te zijn van 25 mg tot 50 mg voor de filmomhulde-tabletvorm. Met tweemaal daags een filmomhulde tablet van 50 mg was de blootstelling over 24 uur vergeleken met eenmaal daags een filmomhulde tablet van 50 mg ongeveer verdubbeld.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In een gerandomiseerd onderzoek naar dosisbereik bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen met monotherapie met dolutegravir (ING111521) werd een snelle en dosisafhankelijke antivirale werking aangetoond, met een gemiddelde afname in hiv-1-RNA van 2,5log_{10} op dag 11 voor de dosis van 50 mg. Deze antivirale respons bleef gedurende 3 tot 4 dagen na de laatste dosis gehandhaafd in de groep die de filmomhulde tablet van 50 mg kreeg.

PK/PD modellen die gebruikmaakten van gepoolde gegevens uit klinische onderzoeken bij integrase-resistente patiënten suggereren het volgende: het verhogen van de dosering van tweemaal daags een filmomhulde tablet van 50 mg naar tweemaal daags 100 mg aan filmomhulde tabletten kan de effectiviteit van dolutegravir verhogen bij patiënten met integrase-resistentie en met beperkte behandelopties vanwege een gevorderde multi-klasseresistentie. Er werd voorspeld dat het aandeel responders (hiv-1-RNA < 50 kopieën/ml) op week 24 met ongeveer 4-18% zou toenemen bij personen met Q148+ ≥ 2 secundaire mutaties van G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Alhoewel deze gesimuleerde resultaten niet zijn bevestigd in klinische onderzoeken, kan deze hoge dosering worden overwogen bij aanwezigheid van de Q148+ ≥ 2 secundaire mutaties van G140A/C/S, E138A/K/T, L74I bij patiënten voor wie er over het algemeen beperkte behandelopties zijn vanwege gevorderde multi-klasseresistentie. Er zijn geen klinische gegevens met betrekking tot veiligheid of werkzaamheid voor de dosering van tweemaal daags 100 mg aan filmomhulde tabletten. Gelijktijdige behandeling met atazanavir verhoogt de blootstelling aan dolutegravir aanzienlijk en mag niet worden toegepast in combinatie met deze hoge dosering, aangezien de veiligheid door de hieruit resulterende blootstelling aan dolutegravir niet is vastgesteld.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Kinderen
De farmacokinetiek van dolutegravir eenmaal daags gegeven als filmomhulde tabletten en dispergeerbare tabletten bij met hiv-1 geïnfecteerde zuigelingen, kinderen en jongeren in de leeftijd van ≥ 4 weken tot < 18 jaar is onderzocht in twee nog lopende onderzoeken (P1093/ING112578 en ODYSSEY/201296). Tabel 12 geeft een overzicht van de gesimuleerde blootstelling bij *steady-state*-plasmaconcentraties voor verschillende op lichaamsgewicht gebaseerde eenmaaldaagse doses.

Tabel 12 Overzicht van gesimuleerde PK-parameters voor dolutegravir bij pediatrische met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, naar op gewichtsklasse gebaseerde eenmaaldaagse dosis

Gewichts-klasse (kg)	Toedienings-vorm van dolutegravir[a]	Eenmaal daagse dosis (mg)	PK-parameter Geometrisch gemiddelde (90%-BI)		
			C_{max} (µg/ml)	AUC (0-24uur) (µg*uur/ml)	C_{24h} (ng/ml)
3 tot < 6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1070 (247, 3830)
6 tot < 10[b]	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1240 (257, 4580)
6 tot < 10[c]	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4150)
10 tot < 14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102,3340)
14 tot < 20	DT FCT	25 40	7,17 (4,10, 12,6) 6,96 (3,83, 12,5)	69,5 (32,1, 151) 72,6 (33,7, 156)	824 (122, 3780) 972 (150, 4260)
20 tot < 25	DT FCT	30 50	7,37 (4,24, 12,9) 7,43 (4,13, 13,3)	72,0 (33,3, 156) 78,6 (36,8, 171)	881 (137, 3960) 1080 (178, 4690)
25 tot < 30	FCT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4250)
30 tot < 35	FCT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4020)
≥ 35	FCT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3310)
Doel: geometrisch gemiddelde				**46 (37-134)**	**995 (697-2260)**

DT=dispergeerbare tablet
FCT=filmomhulde tablet
a. De biologische beschikbaarheid van dolutegravir DT is ~1,6 keer zo hoog als die van dolutegravir FCT.
b. Bij een leeftijd < 6 maanden
c. Bij een leeftijd ≥ 6 maanden

Tabel 13 geeft een overzicht van de gesimuleerde blootstelling bij *steady-state*-plasmaconcentraties voor verschillende op lichaamsgewicht gebaseerde alternatieve tweemaaldaagse dosis. In tegenstelling tot de eenmaaldaagse dosis, zijn de gesimuleerde gegevens voor alternatieve tweemaaldaagse dosis niet bevestigd in klinische onderzoeken.

Tabel 13 Overzicht van gesimuleerde PK-parameters voor dolutegravir bij pediatrische met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen, naar op gewichtsklasse gebaseerde tweemaaldaagse dosis

Gewichts-klasse (kg)	Toedienings-vorm van dolutegravir[a]	Tweemaal-daagse dosis (mg)	PK-parameter Geometrisch gemiddelde (90%-BI)		
			C_{max} (µg/ml)	AUC (0-12uur) (µg*uur/ml)	C_{12h} (ng/ml)
6 tot < 10[b]	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1760 (509, 5330)
6 tot < 10[c]	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2190 (565, 6960)
10 tot < 14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1400 (351, 4480)
14 tot < 20	DT FCT	15 20	5,78 (2,97, 11,4) 4,98 (2,55, 9,96)	39,6 (17,6, 86,3) 35,9 (16,5, 77,4)	1890 (482, 6070) 1840 (496, 5650)
20 tot < 25	DT FCT	15 25	5,01 (2,61, 9,99) 5,38 (2,73, 10.8)	34,7 (15,8, 76,5) 39,2 (18,1, 85,4)	1690 (455, 5360) 2040 (567, 6250)
25 tot < 30	DT FCT	15 25	4,57 (2,37, 9,05) 4,93 (2,50, 9,85)	32,0 (14,6, 69,1) 35,9 (16,4, 77,4)	1580 (414, 4930) 1910 (530, 5760)
30 tot < 35	FCT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥ 35	FCT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)

DT=dispergeerbare tablet
FCT=filmomhulde tablet
d. De biologische beschikbaarheid van dolutegravir DT is ~1,6 keer zo hoog als die van dolutegravir FCT.
e. Bij een leeftijd < 6 maanden
f. Bij een leeftijd ≥ 6 maanden

Ouderen
Analyse van de populatiefarmacokinetiek van dolutegravir met gegevens van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen toonde aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de dolutegravirblootstelling.

De farmacokinetische gegevens voor dolutegravir bij proefpersonen > 65 jaar zijn beperkt.

Nierfunctiestoornis
De renale klaring van de onveranderde werkzame stof is een minder belangrijke eliminatieroute voor dolutegravir. Een onderzoek naar de farmacokinetiek van een enkelvoudige dolutegravirdosis van 50 mg in de vorm van filmomhulde tabletten werd uitgevoerd bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr < 30 ml/min) en gematchte gezonde controlepersonen. De blootstelling aan dolutegravir werd met ongeveer 40% verlaagd bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis. Het mechanisme voor de verlaging is niet bekend. Er wordt geen dosisaanpassing nodig geacht bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Tivicay is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd worden.

Leverfunctiestoornis
Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever. Een enkelvoudige dolutegravirdosis van 50 mg in de vorm van filmomhulde tabletten werd toegediend aan 8 proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en aan 8 gematchte gezonde volwassen controlepersonen. Hoewel de totale plasmaconcentratie dolutegravir gelijk was, werd in vergelijking met gezonde controlepersonen een 1,5 tot 2 keer hogere niet aan dolutegravir gebonden blootstelling waargenomen bij proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Er wordt geen dosisaanpassing nodig geacht bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van Tivicay is niet onderzocht.

Polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen
Er is geen bewijs dat vaak voorkomende polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen de farmacokinetiek van dolutegravir in een klinisch betekenisvolle mate veranderen. In een meta-analyse met farmacogenomische monsters die verzameld werden tijdens klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen, hadden proefpersonen met UGT1A1-genotypen (n=7) die zorgen voor een slechte metabolisering van dolutegravir een 32% lagere klaring van dolutegravir en een 46% hogere AUC dan proefpersonen met genotypen die geassocieerd worden met een normale metabolisering via UGT1A1 (n=41).

Geslacht
Analyses van de populatiefarmacokinetiek met gepoolde farmacokinetische gegevens uit fase IIb- en fase III-onderzoeken met volwassenen toonden

geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan dolutegravir.

Ras
Analyses van de populatiefarmacokinetiek met gepoolde farmacokinetische gegevens uit fase IIb- en fase III-onderzoeken met volwassenen toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan dolutegravir. De farmacokinetiek van dolutegravir na toediening van een enkelvoudige orale dosis aan Japanse proefpersonen lijkt vergelijkbaar te zijn met de waargenomen parameters bij Westerse proefpersonen (uit de VS).

Co-infectie met hepatitis B of C
Uit analyse van de populatiefarmacokinetiek bleek dat een co-infectie met het hepatitis C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan dolutegravir. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over proefpersonen met een co-infectie met hepatitis B.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dolutegravir was niet mutageen of clastogeen bij *in-vitro*-tests in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren. Dolutegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten.

Dolutegravir had geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten in doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag, de hoogste geteste dosis (24 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg tweemaal daags, gebaseerd op de AUC).

Bij onderzoek naar de reproductietoxiciteit bij dieren werd aangetoond dat dolutegravir de placenta passeert.

De orale toediening van dolutegravir aan drachtige ratten bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 17 van de zwangerschap veroorzaakte geen maternale toxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit (27 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg tweemaal daags, gebaseerd op de AUC).

De orale toediening van dolutegravir aan drachtige konijnen bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 18 van de zwangerschap veroorzaakte geen ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit (0,40 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg tweemaal daags, gebaseerd op de AUC). Bij konijnen werd maternale toxiciteit (verminderde voedselconsumptie, weinig/geen feces/urine, onderdrukte toename van het lichaamsgewicht) waargenomen bij 1.000 mg/kg (0,40 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg tweemaal daags, gebaseerd op de AUC).

In een toxiciteitsonderzoek bij juveniele ratten resulteerde de toediening van dolutegravir in twee overlijdens vóór het spenen bij 75 mg/kg/dag. Gedurende de behandelperiode vóór het spenen nam de gemiddelde gewichtstoename af in deze groep en de afname hield aan gedurende het gehele onderzoek bij vrouwelijke dieren gedurende de periode na het spenen. De systemische blootstelling bij deze dosis (gebaseerd op AUC) aan dolutegravir was ~17-20 maal hoger dan die bij mensen in de aanbevolen pediatrische blootstelling. Er zijn bij juveniele ratten geen nieuwe doelorganen geïdentificeerd ten opzichte van volwassenen. In het pre-/post-natale ontwikkelingsonderzoek bij ratten werd tijdens de periode van borstvoeding een afname van het lichaamsgewicht van de zich ontwikkelende nakomelingen waargenomen bij een maternale toxische dosering (ongeveer 27 maal de menselijke blootstelling bij de maximale aanbevolen menselijke dosis).

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses dolutegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (maximaal 26 weken) en apen (maximaal 38 weken). Het primaire effect van dolutegravir bij ratten en apen was gastro-intestinale intolerantie of irritatie bij doses die systemische blootstellingen veroorzaakten van respectievelijk ongeveer 21 en 0,82 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg tweemaal daags, gebaseerd op de AUC. Omdat gastro-intestinale intolerantie wordt beschouwd als een gevolg van plaatselijke toediening van de werkzame stof, zijn mg/kg of mg/m^2-maten geschikte determinanten om de veiligheid voor deze toxiciteit te beschrijven. Gastro-intestinale intolerantie bij apen trad op bij 15 keer de mg/kg-equivalente dosis voor mensen (gebaseerd op een persoon van 50 kg) en 5 keer de mg/m^2-equivalente dosis voor mensen voor een klinische dosis van 50 mg tweemaal daags.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose
Povidon
Natriumzetmeelglycolaat
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulling
Gedeeltelijk gehydrolyseerd poly(vinylalcohol)
Titaniumdioxide (E171)
Macrogol
Talk
Geel ijzeroxide (E172) (*voor 25 mg en 50 mg tabletten*)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Tivicay 10 mg filmomhulde tabletten

5 jaar

Tivicay 25 mg filmomhulde tabletten

4 jaar

Tivicay 50 mg filmomhulde tabletten

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Tivicay 10 mg filmomhulde tabletten
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. De fles zorgvuldig gesloten houden. Het droogmiddel niet verwijderen. Het droogmiddel niet inslikken.

Tivicay 50 mg en 25 mg filmomhulde tabletten
Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor dit geneesmiddel zijn er wat betreft de temperatuur geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) afgesloten met voor kinderen moeilijker te openen schroefdoppen van polypropyleen met een inductieverzegeling met een bekleding van polyethyleen. De flessen bevatten 30 of 90 filmomhulde tabletten.

Tivicay 10 mg filmomhulde tabletten
Elke fles bevat een droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002
EU/1/13/892/003
EU/1/13/892/004
EU/1/13/892/005
EU/1/13/892/006

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 januari 2014
Datum van laatste verlenging: 21 september 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 oktober 2025 (v34)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.