

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Tivicay 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (dispergierbare Tablette) enthält Dolutegravir-Natrium, entsprechend 5 mg Dolutegravir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weisse, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von ungefähr 6 mm, die auf einer Seite mit der Prägung „SV H7S“ und auf der anderen Seite mit der Prägung „5“ versehen sind.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Tivicay ist angezeigt in Kombination mit anderen antiretrovируalen Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionen mit dem humangen Immundefizienz-Virus (HIV) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Tivicay sollte von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion besitzt.

Dosierung

Erwachsene

Patienten, die mit HIV-1 ohne dokumentierte oder klinisch vermutete Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind

Die empfohlene Dosis für die Einnahme von Dolutegravir beträgt 30 mg (sechs dispergierbare Tabletten zu je 5 mg) einmal täglich.

Dolutegravir sollte von dieser Patientengruppe zweimal täglich eingenommen werden, wenn es gleichzeitig mit bestimmten Arzneimitteln (z. B. Efavirenz, Nevirapin, Tipranavir/Ritonavir oder Rifampicin) angewendet wird. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.5.

Patienten, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz (dokumentiert oder klinisch vermutet) infiziert sind

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir beträgt 30 mg (sechs dispergierbare Tabletten zu je 5 mg) zweimal täglich.

Bei Vorliegen einer dokumentierten Resistenz mit einer Mutation an der Position Q148 und mindestens zwei der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I deutet eine Modellierung darauf hin, dass eine höhere Dosis für Patienten mit eingeschränkten Behandlungsoptionen (weniger als 2 aktive Wirkstoffe) aufgrund einer fortgeschrittenen Mehrklassen-Resistenz in Betracht gezogen werden kann (siehe Abschnitt 5.2).

Die Entscheidung, Dolutegravir bei diesen Patienten anzuwenden, sollte sich an dem

Integrase-Inhibitor-Resistenzmuster orientieren (siehe Abschnitt 5.1).

Jugendliche, Kinder und Säuglinge ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen

Patienten, die mit HIV-1 ohne Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind

Die empfohlene Dosis von Dolutegravir wird nach Körpergewicht und Alter bestimmt (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 5.2).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Kinder, Jugendliche und Säuglinge (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

Körpergewicht (kg)	Dosierung
3 bis < 6	5 mg einmal täglich
6 bis < 10 < 6 Monate	10 mg einmal täglich
≥ 6 Monate	15 mg einmal täglich
10 bis < 14	20 mg einmal täglich
14 bis < 20	25 mg einmal täglich
≥ 20	30 mg einmal täglich

Alternativ kann die Dosis zu gleichen Teilen auf zwei Einnahmen verteilt werden, wobei eine Dosis am Morgen und eine Dosis am Abend eingenommen werden soll (siehe Tabelle 2 und Abschnitt 5.2).

Tabelle 2: Alternative Dosierungsempfehlungen für Kinder, Jugendliche und Säuglinge (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)

Körpergewicht (kg)	Dosierung
3 bis < 6	---
6 bis < 10 < 6 Monate	5 mg zweimal täglich
≥ 6 Monate	10 mg zweimal täglich
10 bis < 14	10 mg zweimal täglich
14 bis < 20	15 mg zweimal täglich
≥ 20	15 mg zweimal täglich

Patienten, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind

Für Jugendliche, Kinder und Säuglinge, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Filmtabletten

Tivicay ist in Form dispergierbarer Tabletten für Patienten ab einem Alter von 4 Wochen, die mindestens 3 kg wiegen, oder für Patienten, für die Filmtabletten nicht geeignet sind, erhältlich. Tivicay ist auch in Form von Filmtabletten für Patienten ab einem Alter von 6 Jahren, die mindestens 14 kg wiegen, erhältlich. Jedoch ist die Bioverfügbarkeit von Filmtabletten und dispergierbaren Tabletten nicht vergleichbar und deshalb nicht eins zu eins (auf Milligrammbasis) austauschbar (siehe Abschnitt 5.2). Beispielsweise entspricht die empfohlene Dosis für Erwachsene von 30 mg in Form dispergierbarer Tabletten der Dosis einer 50 mg-Filmtablette. Patienten, die zwischen Filmtabletten und dispergierbaren Tabletten wechseln,

sollten den Dosierempfehlungen der jeweiligen Formulierung folgen.

Versäumte Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Tivicay versäumt, sollte er diese so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Dolutegravir bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur eingeschränkt Daten vor. Es gibt keine Hinweise darauf, dass bei älteren Patienten eine andere Dosierung als bei jüngeren Erwachsenen erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mittelgradiger oder schwerer ($C_{lcr} < 30 \text{ ml/min}$, nicht unter Dialyse) Nierenfunktionsstörung ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Dialysepatienten liegen keine Daten vor; Abweichungen bezüglich Pharmakokinetik sind bei dieser Patientengruppe jedoch nicht zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist eine Anpassung der Dosierung nicht erforderlich. Zu Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dolutegravir bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dolutegravir bei Kindern unter 4 Wochen bzw. mit einem Gewicht unter 3 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Für Kinder, Jugendliche und Säuglinge, die mit HIV-1 mit einer Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, sind keine ausreichenden Daten verfügbar, um eine Dosis für Dolutegravir zu empfehlen. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Tivicay kann mit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte Tivicay bevorzugt zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die Exposition zu erhöhen (insbesondere bei Patienten mit einer Q148-Mutation) (siehe Abschnitt 5.2). Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen können in Wasser dispergiert oder im Ganzen mit etwas Wasser eingenommen werden.

Beim Dispergieren hängt die Menge an Wasser von der Anzahl der verschriebenen Tabletten ab. Die Tablette(n) sollte(n) vor dem Einnehmen vollständig dispergiert sein. Die Tabletten sollten jedoch nicht zerkaut, zerschnitten oder zerdrückt werden. Die Arzneimitteldosis soll innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung eingenommen werden. Wenn mehr als 30 Minuten vergangen sind,

Tivicay 5 mg Tabletten

zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



sollte die Dosis verworfen und eine neue Dosis zubereitet werden. Eine umfassende Anleitung zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen findet sich in der Packungsbeilage (siehe Schritt-für-Schritt-Anleitung in der Gebrauchsinformation).

Falls die Tabletten im Ganzen eingenommen werden, sollten Patienten nicht mehr als eine Tablette gleichzeitig schlucken, um die Gefahr sich zu verschlucken zu reduzieren.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Arzneimittel, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind; dies trifft einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt; siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Integrase-Inhibitor-Resistenz von besonderer Bedeutung

Bei der Entscheidung, Dolutegravir bei Vorliegen einer Integrase-Inhibitor-Resistenz anzuwenden, sollte berücksichtigt werden, dass die Aktivität von Dolutegravir beträchtlich eingeschränkt ist, wenn die Viruspopulation eine Mutation an der Position Q148 und ≥ 2 der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I aufweist (siehe Abschnitt 5.1). In welchem Ausmaß Dolutegravir bei Vorliegen einer solchen Integrase-Inhibitor-Resistenz eine zusätzliche Wirksamkeit bietet, ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen gekennzeichnet waren. Bei Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer Überempfindlichkeitsreaktion (u. a. schwerer Hautausschlag oder Hauausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsödem, Eosinophilie, Angioödem) sollten Dolutegravir und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dolutegravir bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviren Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur

Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberfunktionswerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die klinisch-chemischen Leberwerte zu überwachen. Besondere Sorgfalt sollte bei der Einleitung bzw. bei der Fortführung einer wirksamen Therapie gegen Hepatitis B (unter Beachtung der einschlägigen Behandlungsleitlinien) angewendet werden, wenn bei Patienten mit Hepatitis-B-Koinfektion eine Behandlung mit Dolutegravir begonnen wird (siehe Abschnitt 4.8).

Opportunistische Infektionen

Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Überwachung durch Ärzte bleiben, die Erfahrung in der Behandlung derartiger HIV-assozierter Erkrankungen besitzen.

Arzneimittelwechselwirkungen

Im Falle einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten Faktoren vermieden werden, die zu einer Reduktion der Dolutegravir-Exposition führen. Dazu zählt die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Dolutegravir-Exposition reduzieren (z. B. magnesium- oder aluminiumhaltige Antazida, eisen- und calciumhaltige Ergänzungsmittel, Multivitaminpräparate und Enzym-induzierende Mittel, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Tipranavir/Ritonavir, Rifampicin, Johanniskraut und bestimmte Antiepileptika) (siehe Abschnitt 4.5).

Wird Tivicay zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, können Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. Wenn Tivicay im nüchternen Zustand eingenommen wird, wird eine Einnahme von calcium-, eisen- oder magnesiumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln oder Multivitaminpräparaten 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Tivicay empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der

gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten (siehe Abschnitt 4.5). Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance $[Cl_{kr}]$ 45–59 ml/min) das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, und vorsichtiges Vorgehen ist daher geboten. Eine Reduktion der Metformin-Dosis sollte unbedingt in Betracht gezogen werden.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose bei Patienten mit fortgeschrittenen HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer ART berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Behandlungseffekt auf die Blutlipidwerte und das Gewicht belegt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Lamivudin und Dolutegravir

Das Arzneimittelregime aus zwei antiretroviren Wirkstoffen, bestehend aus Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich und Lamivudin 300 mg einmal täglich, wurde in zwei großen randomisierten und verblindeten Studien, GEMINI-1 und GEMINI-2, untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Dieses Regime eignet sich nur für die Behandlung von HIV-1-Infektionen, bei denen keine Resistenz gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen Lamivudin bekannt ist oder vermutet wird.

Sonstige Bestandteile

Tivicay enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir

Im Falle einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten alle Faktoren vermieden werden, die zu einer Reduktion der Dolutegravir-Exposition führen.

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung via UGT1A1 eliminiert.

Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp und BCRP; deshalb können Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme sind, zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen (siehe Tabelle 3). Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir und anderen Arzneimitteln, die diese Enzyme hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen (siehe Tabelle 3).

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Antazida reduziert (siehe Tabelle 3).

Einfluss von Dolutegravir auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In vivo hatte Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam. Basierend auf den *in vivo*- und/oder *in vitro*-Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate der wichtigsten Enzyme oder Transporter, wie

z. B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

In vitro hemmt Dolutegravir den renalen Transporter für organische Kationen OCT2 und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE) 1. *In vivo* wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10–14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2 und MATE1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- und/oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Fampridin [auch als Dalfampridin bekannt], Metformin) (siehe Tabelle 3).

In vitro hemmt Dolutegravir die renalen Aufnahmetransporter für organische Anionen OAT1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die *in vivo*-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine *in vivo*-Hemmung des OAT1 unwahrscheinlich. Die Hemmung des OAT3 wurde bisher nicht *in vivo* untersucht. Dolutegravir kann die Plasmakonzentration der Arzneimittel, deren

Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutegravir und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 3 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „AUC“ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, „C_{max}“ maximale beobachtete Konzentration und „C_t“ die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls.

Siehe Tabelle 3

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 3: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsbereichen	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _t ↓ 88 % Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkt die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich zusammen mit Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollte Dolutegravir mit Etravirin nicht ohne die gleichzeitige Anwendung von Atazanavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir oder Lopinavir/Ritonavir angewendet werden (siehe unten in der Tabelle).
Lopinavir/Ritonavir + Etravirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _t ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir/Ritonavir + Etravirin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _t ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _t ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Efavirenz in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Nevirapin	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Induktion wird eine Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist).	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Nevirapin in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fortsetzung Tabelle 3 auf Seite 4

Tivicay 5 mg Tabletten
zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
HIV-1 Antivirale Arzneimittel		
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Rilpivirin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _t ↓ 8 % Tenofovir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. In Kombination mit Atazanavir sollte Tivicay nicht höher als zweimal täglich 30 mg dosiert werden (siehe Abschnitt 5.2), da hierfür keine Daten vorliegen.
Atazanavir/Ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _t ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. In Kombination mit Atazanavir sollte Tivicay nicht höher als zweimal täglich 30 mg dosiert werden (siehe Abschnitt 5.2), da hierfür keine Daten vorliegen.
Tipranavir/Ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tipranavir/Ritonavir sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Fosamprenavir/ Ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollten andere Kombinationen ohne Fosamprenavir/Ritonavir in Betracht gezogen werden.
Darunavir/Ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C ₂₄ ↓ 38 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir/Ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Andere antivirale Arzneimittel		
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir veränderte die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir veränderte nicht die Plasmakonzentration von Daclatasvir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Andere Arzneimittel		
<i>Kaliumkanalblocker</i>		
Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)	Fampridin ↑	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir kann zu Krampfanfällen führen, da durch die Hemmung des OCT2-Transporters erhöhte Fampridin-Plasmakonzentrationen auftreten können; die gleichzeitige Anwendung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Dolutegravir ist kontraindiziert.

Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Andere Arzneimittel		
Antiepileptika		
Carbamazepin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_t ↓ 73 %	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich eingenommen werden, wenn es zusammen mit Carbamazepin angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, Alternativen zu Carbamazepin angewendet werden.
Oxcarbazepin Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich eingenommen werden, wenn es zusammen mit diesen Induktoren des Metabolismus angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, alternative Kombinationen ohne diese Induktoren des Metabolismus angewendet werden.
Azol-Antimykotika		
Ketoconazol Fluconazol Itraconazol Posaconazol Voriconazol	Dolutegravir ↔ (nicht untersucht)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich. Auf Basis von Daten anderer CYP3A4-Hemmer wird kein merklicher Anstieg erwartet.
Phytopharmaka		
Johanniskraut	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene sollte zweimal täglich eingenommen werden, wenn es zusammen mit Johanniskraut angewendet wird. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren sollten, wenn möglich, alternative Kombinationen ohne Johanniskraut angewendet werden.
Antazida und Ergänzungsmittel		
Magnesium-/ aluminium-haltige Antazida	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dolutegravir genommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Calciumhaltige Ergänzungsmittel (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	<ul style="list-style-type: none"> Wird Tivicay zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, können Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. Wenn Tivicay im nüchternen Zustand eingenommen wird, sollte die Einnahme von derartigen Nahrungsergänzungsmitteln mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Tivicay erfolgen.
Eisenhaltige Ergänzungsmittel (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die angegebene Abnahme der Dolutegravir-Exposition wurde bei der Einnahme von Dolutegravir und diesen Nahrungsergänzungsmitteln im Nüchternzustand beobachtet. Nach einer Mahlzeit wurden die Änderungen hinsichtlich der Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln durch die Wechselwirkung mit der Nahrung modifiziert; dies führte zu einer Exposition, die der von Dolutegravir bei Einnahme im nüchternen Zustand ähnelt.
Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen und Magnesium enthalten (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
Kortikosteroide		
Prednison	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % C_t ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Tivicay 5 mg Tabletten
zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Fortsetzung Tabelle 3

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Andere Arzneimittel		
Antidiabetika		
Metformin	Metformin ↑ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal täglich 50 mg Dolutegravir Filmtabletten: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir Filmtabletten: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die Einstellung des Blutzuckerspiegels aufrecht zu halten. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dolutegravir eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da bei diesen Patienten das Risiko für eine Laktatazidose durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
Arzneimittel gegen Mykobakterien		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin sollte die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene zweimal täglich eingenommen werden, wenn keine Integrase-Inhibitor-Resistenz vorliegt. Bei Kindern und Jugendlichen sollte die gewichtsbasierte einmal tägliche Dosis zweimal täglich eingenommen werden. Bei einer Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das Luteinisierende Hormon (LH), das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Dolutegravir nicht erforderlich.
Analgetika		
Methadon	Dolutegravir ↔ Methadon ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _t ↓ 1 %	Für beide Arzneimittel ist eine Anpassung der Dosis nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Tivicay kann während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist.

Weitreichende Erfahrungen an schwangeren Frauen (mehr als 1.000 Schwangerschaftsausgänge mit Exposition) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hin.

Zwei große Beobachtungsstudien über Geburtsausgänge (mehr als 14.000 Schwangerschaftsausgänge) in Botswana (Tsepamo) und Eswatini sowie andere Quellen weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte nach einer Dolutegravir-Exposition hin.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 – 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 – 0,1 %).

Die Daten aus der Tsepamo-Studie zeigen keinen signifikanten Unterschied in der Prävalenz von Neuralrohrdefekten (0,11 %) bei Säuglingen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir einnahmen (mehr als 9.400 Expositionen), im Vergleich zu Säuglingen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Empfängnis antiretrovirale Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten (0,11 %), oder im Vergleich zu Frauen ohne HIV (0,07 %).

Die Daten aus der Eswatini-Studie zeigen die gleiche Prävalenz von Neuralrohrdefekten (0,08 %) bei Säuglingen, deren Mütter zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir einnahmen (mehr als 4.800 Expositionen), wie bei Säuglingen von Frauen ohne HIV (0,08 %).

Die ausgewerteten Daten aus dem antiretroviren Schwangerschaftsregister (*Antiretroviral Pregnancy Register, APR*) von mehr als 1.000 Schwangerschaften mit einer Dolutegravir-Behandlung während des ersten Trimesters deuten nicht auf ein erhöhtes

Risiko für schwere Geburtsfehler im Vergleich zur Hintergrundrate oder zu Frauen mit HIV hin.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität wurden keine unerwünschten Auswirkungen auf die Entwicklung, einschließlich Neuralrohrdefekte, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Dolutegravir passiert die Plazenta beim Menschen. Bei schwangeren Frauen, die mit HIV leben, war die mediane Dolutegravirkonzentration in der fetalen Nabelschnur etwa 1,3-fach höher als im mütterlichen peripheren Plasma.

Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene vor.

Stillzeit

Dolutegravir geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (es wurde ein medianes Verhältnis von Dolutegravir in der Muttermilch zum mütterlichen Plasma von 0,033

nachgewiesen). Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene/Kinder vor.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Dolutegravir auf die männliche und weibliche Fertilität bei Menschen vor. Tierstudien deuten nicht auf Effekte von Dolutegravir auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrs-tüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir über Schwindel berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dolutegravir sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, in Betracht gezogen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei einem einzigen Patienten auftrat, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4). Die am häufigsten bei der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen waren Übelkeit (13 %), Durchfall (18 %) und Kopfschmerzen (13 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die zumindest als möglicherweise im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir stehend eingestuft werden, sind nach Organystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Änderungen der Laborwerte

Innerhalb der ersten Behandlungswoche mit Dolutegravir traten erhöhte Serum-Kreatininwerte auf, die über 48 Wochen stabil blieben. Nach 48 Behandlungswochen wurde eine mittlere Änderung von 9,96 $\mu\text{mol/l}$ gegenüber dem Ausgangswert festgestellt. Die Anstiege der Kreatininwerte waren bei den verschiedenen Hintergrundtherapien vergleichbar. Diese Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet, da sie nicht auf eine Änderung der glomerulären Filtrationsrate zurückgehen.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

In die Phase-III-Studien konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests

Tabelle 4: Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Sideroblastenämie ¹
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4)
	Gelegentlich	Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4) ²
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Schlafstörungen
	Häufig	Anormale Träume
	Häufig	Depression
	Häufig	Angstzustände
	Gelegentlich	Panikattacke
	Gelegentlich	Suizidgedanken*, Suizidversuch* * insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte
	Selten	Vollendet Suizid* * insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Sehr häufig	Durchfall
	Häufig	Erbrechen
	Häufig	Blähungen
	Häufig	Schmerzen im Oberbauch
	Häufig	Abdominale Schmerzen
	Häufig	Abdominale Beschwerden
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
	Gelegentlich	Hepatitis
	Selten	Akutes Leberversagen, erhöhtes Bilirubin ³
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Hautausschlag
	Häufig	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie
	Gelegentlich	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Abgeschlagenheit
Untersuchungen	Häufig	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK), erhöhtes Gewicht

¹ Reversible Sideroblastenämie wurde bei Dolutegravir-haltigen Regimen berichtet. Die Rolle von Dolutegravir in diesen Fällen ist unklar.

² siehe unter Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen.

³ in Kombination mit erhöhten Transaminasen.

nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl in der Untergruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen die Rate von AST- und ALT-Wertveränderungen höher war. Erhöhte, mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbare Leberfunktionswerte wurden bei einigen Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir beobachtet, insbesondere in Fällen, in denen die Therapie

der Hepatitis B abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer ART kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) wurde berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Tivicay 5 mg Tabletten

zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Metabolische Parameter

Während einer antiretroviroalen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Auf Basis der verfügbaren Daten der laufenden Studien P1093 (ING112578) und ODYSSEY (201296) bei 172 Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (im Alter ab 4 Wochen bis < 18 Jahre und mit einem Mindestgewicht von 3 kg), die die empfohlene Dosis dispergierbarer Tabletten oder Filmtabletten einmal täglich erhielten, traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzusegnen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Derzeit liegen nur begrenzte Erfahrungen mit einer Überdosierung von Dolutegravir vor.

Die begrenzten Erfahrungen mit höheren Einzeldosen (bis zu 250 mg Filmtabletten bei gesunden Probanden) ließen keine spezifischen Symptome oder Anzeichen erkennen, welche über die als Nebenwirkungen aufgeführten hinausgehen.

Das weitere Vorgehen sollte sich nach den klinischen Erfordernissen oder nach den Empfehlungen des jeweiligen nationalen Giftinformationszentrums richten, sofern vorhanden. Für eine Überdosierung von Dolutegravir ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden. Da Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, andere antivirale Mittel, ATC-Code: J05AJ03

Wirkmechanismus

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer und damit die Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in Zellkulturen

Der IC_{50} -Wert für Dolutegravir lag für verschiedene Laborisolaten bei mononukleären Blutzellen (PBMC) bei 0,5 nM und reichte bei MT-4-Zellen von 0,7 nM bis 2 nM. Ähnliche IC_{50} -Werte wurden bei klinischen Isolaten ermittelt, ohne größere Unterschiede zwischen den Subtypen; bei einer Reihe von 24 HIV-1-Isolaten (Clade A, B, C, D, E, F und G sowie Gruppe O) betrug der mittlere IC_{50} -Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC_{50} für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Antivirale Aktivität in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen

Mit Dolutegravir und anderen getesteten antiretroviroalen Wirkstoffen wurden *in vitro* keine antagonistischen Effekte beobachtet: Stavudin, Abacavir, Efavirenz, Nevirapin, Lopinavir, Amprenavir, Enfuvirtid, Maraviroc und Raltegravir. Außerdem wurde kein antagonistischer Effekt für Dolutegravir und Adefovir gesehen, und Ribavirin hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit von Dolutegravir.

Wirkung von humanem Serum

In 100 % humanem Serum lag im Mittel eine proteinbedingte 75-fache Änderung der IC_{90} vor, was in einer proteinkorrigierten IC_{90} von 0,064 µg/ml resultierte.

Resistenz

Resistenz *in vitro*

Die *in vitro*-Untersuchung der Resistenzentwicklung erfolgte mittels serieller Passage. Bei der Passage des Laborstammes HIV-1 IIIB über 112 Tage traten die selektierten Mutationen langsam auf, mit Substitutionen an Position S153Y und F, was zu einer maximal 4-fach (Bereich von 2–4) veränderten Empfindlichkeit (Fold Change 4, FC 4) führte. Diese Mutationen wurden bei Patienten, die in klinischen Studien mit Dolutegravir behandelt wurden, nicht selektiert. Mit dem NL432-Stamm wurden die Mutationen E92Q (FC 3) und G193E (auch FC 3) selektiert. Die Mutation E92Q wurde bei Patienten mit bereits vorhandener Raltegravir-Resistenz, die dann mit Dolutegravir behandelt wurden, selektiert (gelistet als Sekundärmutation für Dolutegravir).

In weiteren Selektions-Experimenten mit klinischen Isolaten des Subtyps B trat Mutation R263K bei allen fünf Isolaten (nach 20 Wochen und darüber hinaus) auf. Bei Isolaten der Subtypen C (n = 2) und A/G (n = 2) wurde bei einem Isolat die Integrase-Substitution R263K und bei zwei Isolaten G118R selektiert. Im klinischen Programm wurde R263K von zwei einzelnen ART-vorbehandelten, Integrase-Inhibitor-naiven Patienten mit Subtyp B und C berichtet, was aber *in vitro* keine Auswirkung auf die Empfindlichkeit von Dolutegravir hatte. G118R verringert die Empfindlichkeit von Dolutegravir in zielgerichteten Mutanten (FC 10), wurde aber bei Patienten, die im Phase-III-Programm Dolutegravir erhielten, nicht detektiert.

Primärmutationen gegen Raltegravir/Elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q und T66I) hatten als Einzelmutation keinen Effekt auf die *in vitro*-Empfindlichkeit

von Dolutegravir. Wenn als Integrase-Inhibitor-assoziiert gelistete Sekundärmutationen (gegen Raltegravir/Elvitegravir) zu diesen Primärmutationen in Experimenten mit zielgerichteten Mutanten hinzukamen, war die Empfindlichkeit von Dolutegravir weiterhin unverändert (FC < 2 gegenüber dem Wildtypvirus), außer im Falle von Q148-Mutationen, bei denen in Kombination mit bestimmten Sekundärmutationen ein FC von 5–10 oder höher beobachtet wird. Die Auswirkung der Q148-Mutationen (H/R/K) wurde auch in Passage-Experimenten mit zielgerichteten Mutanten bestätigt. Wurde bei der seriellen Passage mit dem NL432-Stamm mit zielgerichteten Mutanten begonnen, die N155H oder E92Q enthalten, trat keine weitere Resistenz-Selektion auf (FC unverändert um 1). Wurde jedoch mit Mutanten begonnen, die Q148H (FC 1) enthalten, traten verschiedene Sekundärmutationen und in Folge dessen ein Anstieg des FC auf Werte > 10 auf.

Ein klinisch relevanter phänotypischer Schwellenwert (FC gegenüber Wildtyp-Virus) wurde nicht bestimmt; die genotypische Resistenz war ein besserer Prädiktor für das Ansprechen.

705 Raltegravir-resistente Isolate von Raltegravir-vorbehandelten Patienten wurden auf Empfindlichkeit gegenüber Dolutegravir untersucht. Dolutegravir hat einen FC ≤ 10 gegen 94 % der 705 klinischen Isolate.

Resistenz *in vivo*

Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in Phase IIb und Phase III Dolutegravir + 2 NRTIs erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen die Klasse der NRTIs (n = 1.118, Nachbeobachtung von 48–96 Wochen). Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in den GEMINI-Studien bis Woche 144 (n = 716) Dolutegravir + Lamivudin erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder der NRTIs.

Bei Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, die aber Integrase-Inhibitor-naiv waren (SAILING-Studie), wurden Integrase-Inhibitor-Substitutionen bei HI-Viren von 4 der 354 Patienten, die mit Dolutegravir und einem vom Prüfärzt gewählten Hintergrundregime behandelt wurden, beobachtet (Nachbeobachtung von 48 Wochen). Zwei von diesen 4 Patienten wiesen Viren mit einer spezifischen R263K-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen FC von 1,93. Ein Patient wies Viren mit einer polymorphen V151V/I-Integrase-Substitution auf, mit einem maximalen FC von 0,92, und ein Patient hatte HIV mit vorbestehenden Integrase-Mutationen, wobei davon ausgegangen wird, dass er Integrase-Inhibitor vorbehandelt war oder mit einem Integrase-Inhibitor-resistenten Virus infiziert worden war. Die R263K-Mutation wurde auch *in vitro* selektiert (siehe Resistenz *in vitro*).

Bei bestehender Integrase-Inhibitor-Resistenz (VIKING-3-Studie) traten bei 32 Patienten mit Protokoll-definiertem virologischen Versagen (PDVF) bis Woche 24 und mit gepaarten Genotypen Viren mit folgenden Mutationen auf (alle wurden mit einer Dosis von 50 mg Dolutegravir Filmtabletten

zweimal täglich + optimierter Hintergrundtherapie behandelt): 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), und N155H (n = 1) und E157E/Q (n = 1). Behandlungsbedingte Integrase-Resistenz trat typischerweise bei Patienten mit Viren mit einer bekannten Q148-Mutation (zu Studienbeginn oder in der Anamnese) auf. Bei fünf weiteren Patienten trat zwischen den Wochen 24 und 48 Protokoll-definiertes virologisches Versagen auf, und Viren von 2 dieser 5 Patienten wiesen behandlungsbedingte Mutationen auf. Die beobachteten behandlungsbedingten Mutationen oder Mischungen aus Mutationen waren L74I (n = 1), N155H (n = 2).

In der VIKING-4-Studie wurde Dolutegravir (plus optimierte Hintergrundtherapie) bei 30 Patienten untersucht, die zum Zeitpunkt des Screenings HIV-Viren mit einer primären genotypischen Integrase-Inhibitor-Resistenz aufwiesen. Die beobachteten behandlungsbedingten Mutationen waren konsistent mit den in der VIKING-3-Studie beobachteten.

Bei Kindern und Jugendlichen mit vorherigem Therapieversagen, die jedoch naiv gegenüber der Integraseklasse waren, wurde die Integraseinhibitorresistenz G118R bei 5/159 Patienten festgestellt, die mit Dolutegravir in Kombination mit einem vom Prüfärzt bestimmten Hintergrundregime behandelt wurden. Von diesen fünf hatten vier Patienten zusätzlich folgende Integrase-assoziierte Substitutionen: L74M, E138E/K, E92E/Q und T66I. Für vier der fünf Patienten, bei denen G118R auftrat, waren phänotypische Daten verfügbar. Der Dolutegravir-FC (*fold change* verglichen mit dem Wildtyp-Virus) für diese vier Patienten reichte von 6- bis 25-fach.

Effekte auf das Elektrokardiogramm

Bei Überschreitung der klinischen Dosis um etwa das 3-Fache traten keine relevanten Effekte auf das QTc-Intervall auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht vorbehandelte Patienten

Der Nachweis der Wirksamkeit von Dolutegravir bei HIV-infizierten, nicht vorbehandelten Patienten basiert auf der Analyse der 96-Wochen-Daten aus den zwei randomisierten, internationalen, doppelblinden, verumkontrollierten Studien SPRING-2 (ING113086) und SINGLE (ING114467). Dies wird gestützt durch die 96-Wochen-Daten aus der offenen, randomisierten und verumkontrollierten Studie FLAMINGO (ING114915) und durch zusätzliche Daten aus der offenen Phase der Studie SINGLE bis 144 Wochen. Der Nachweis der Wirksamkeit von Dolutegravir in Kombination mit Lamivudin bei Erwachsenen wird gestützt durch die 144-Wochen-Daten aus zwei identischen, randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Nichtunterlegenheitsstudien GEMINI-1 (204861) und GEMINI-2 (205543) über 148 Wochen.

In SPRING-2 wurden 822 Erwachsene randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich oder Raltegravir (RAL) 400 mg zweimal täglich, jeweils zusammen mit entweder ABC/3TC oder TDF/FTC. Zu Stu-

dienbeginn lag das Alter der Patienten im Median bei 36 Jahren, 14 % waren weiblich, 15 % waren nicht-kaukasischer Abstammung, 11 % wiesen eine Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion auf und 2 % gehörten der CDC-Klasse C an. Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf diese Merkmale vergleichbar.

In SINGLE wurden 833 Patienten randomisiert und erhielten mindestens eine Dosis von entweder Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich mit einer Abacavir-Lamivudin-Fixkombination (Dolutegravir + ABC/3TC) oder eine Dosis einer Fixkombination aus Efavirenz, Tenofovir und Emtricitabin (EFV/TDF/FTC). Zu Studienbeginn lag das Alter der Patienten im Median bei 35 Jahren, 16 % waren weiblich, 32 % waren nicht-kaukasischer Abstammung, 7 % wiesen eine Hepatitis-C-Koinfektion auf und 4 % gehörten der CDC-Klasse C an. Die Behandlungsgruppen waren in Bezug auf diese Merkmale vergleichbar.

Der primäre Endpunkt und andere 48-Wochen-Ergebnisse für SPRING-2 und SINGLE (auch aufgeschlüsselt nach den wichtigsten Kovariablen zu Studienbeginn) sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 10

Zu Woche 48 war Dolutegravir in der Studie SPRING-2 gegenüber Raltegravir nicht unterlegen, und in der Studie SINGLE war Dolutegravir + ABC/3TC gegenüber Efavirenz/TDF/FTC überlegen ($p = 0,003$), siehe Tabelle 5. In SINGLE war die Zeit bis zur Virussuppression im Median bei den mit Dolutegravir behandelten Patienten kürzer (28 versus 84 Tagen, $p < 0,0001$, vordefinierte Analyse und adjustiert für Multipizität).

Die Ergebnisse zu Woche 96 stimmten mit denen zu Woche 48 gezeigten Daten überein. In SPRING-2 war Dolutegravir gegenüber Raltegravir weiterhin nicht unterlegen (Virussuppression bei 81 % versus 76 % der Patienten), mit einem medianen Anstieg der CD4+-Zellzahl von 276 bzw. 264 Zellen/mm³. In SINGLE war Dolutegravir + ABC/3TC weiterhin gegenüber Efv/TDF/FTC überlegen (Virussuppression bei 80 % versus 72 %, Therapieunterschied 8,0 % (2,3; 13,8), $p = 0,006$), mit einem adjustierten mittleren Anstieg der CD4+-Zellzahl von 325 bzw. 281 Zellen/mm³. Zu Woche 144 der offenen Phase von SINGLE blieb die Virussuppression erhalten, der Dolutegravir+ABC/3TC-Arm (71 %) war dem Efv/TDF/FTC-Arm (63 %) überlegen, der Unterschied der Behandlungen betrug 8,3 % (2,0; 14,6).

In FLAMINGO (ING114815), einer offenen, randomisierten und verumkontrollierten Studie, erhielten 484 HIV-1-infizierte, antiretroviral nicht vorbehandelte Erwachsene einmal täglich entweder 50 mg Dolutegravir Filmtabletten (n = 242) oder 800 mg/100 mg Darunavir/Ritonavir (DRV/r) (n = 242), jeweils zusammen mit entweder ABC/3TC oder TDF/FTC. Zu Studienbeginn waren die Patienten im Median 34 Jahre alt, 15 % waren weiblich, 28 % nicht-kaukasischer Abstammung, 10 % wiesen eine Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion auf und 3 % gehörten der CDC-Klasse C an. Die Behandlungsarme waren in Bezug auf diese Merk-

male vergleichbar. Zu Woche 48 war der Dolutegravir-Arm (90 %) gegenüber dem DRV/r-Arm (83 %) hinsichtlich der Virussuppression (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) überlegen. Der adjustierte Therapieunterschied und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall betrugen 7,1 % (0,9; 13,2), $p = 0,025$. Zu Woche 96 war der Dolutegravir-Arm (80 %) gegenüber dem DRV/r-Arm (68 %) hinsichtlich der Virussuppression überlegen (adjustierter Unterschied der Behandlungen [Dolutegravir-(DRV+RTV)]: 12,4 %; 95 % Kl: [4,7; 20,2]).

In GEMINI-1 (204861) und GEMINI-2 (205543), identische, randomisierte, doppelblinde Studien über 148 Wochen, wurden 1433 HIV-1-infizierte antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten entweder mit einem einmal täglichen Arzneimittelregime aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus Dolutegravir 50 mg Filmtabletten plus Lamivudin 300 mg oder einem einmal täglichen Dreifachregime aus Dolutegravir 50 mg Filmtabletten plus der Fixdosiskombination TDF/FTC behandelt. Patienten mit Plasma HIV-1-RNA von 1000 Kopien/ml bis ≤ 500.000 Kopien/ml beim Screening wurden eingeschlossen. In der gepoolten Analyse betrug das mediane Alter der Patienten zu Studienbeginn 33 Jahre; 15 % waren weiblich, 31 % nicht-kaukasischer Abstammung, 6 % wiesen eine Hepatitis-C-Koinfektion auf und 9 % gehörten dem CDC-Stadium 3 an. Ungefähr ein Drittel der Patienten war mit einem HIV non-B Subtyp infiziert. Die Behandlungsarme waren in Bezug auf diese Charakteristika ähnlich. Zu Woche 48 war der Dolutegravir plus Lamivudin-Arm gegenüber dem Dolutegravir plus TDF/FTC-Arm hinsichtlich der Virussuppression (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) nicht-unterlegen, wie in Tabelle 6 dargestellt. Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stimmten mit denen der einzelnen Studien überein. Der primäre Endpunkt dieser Studien (Unterschied im Anteil an Patienten < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 basierend auf dem Snapshot-Algorithmus) wurde erreicht. Der adjustierte Unterschied betrug -2,6 % (95 % Kl: -6,7; 1,5) für GEMINI-1 und -0,7 % (95 % Kl: -4,3; 2,9) für GEMINI-2 bei einer vordefinierten Nichtunterlegenheitsspanne von 10 %.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 10

Zu Woche 96 und 144 der GEMINI-Studien war die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für den adjustierten Behandlungsunterschied bezüglich der Anteile der Patienten mit einer HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (Snapshot) größer als die Nichtunterlegenheitsgrenze von -10 %, sowohl für die individuellen Studien als auch für die gepoolte Analyse, siehe Tabelle 7.

Siehe Tabelle 7 auf Seite 11

Die mittlere Zunahme der CD4+-T-Zellzahlen zu Woche 144 betrug 302 Zellen/mm³ im Dolutegravir- plus Lamivudin-Arm und 300 Zellen/mm³ im Dolutegravir- plus Tenofovir/Emtricitabin-Arm.

Tivicay 5 mg Tabletten
zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Tabelle 5: Ansprechen in SPRING-2 und SINGLE nach 48 Wochen (FDA Snapshot-Algorithmus, < 50 Kopien/ml)

	SPRING-2		SINGLE	
	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + 2 NRTI N = 411	RAL 400 mg zweimal täglich + 2 NRTI N = 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC einmal täglich N = 414	EFV/TDF/FTC einmal täglich N = 419
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	88 %	85 %	88 %	81 %
Behandlungsunterschied*	2,5 % (95 % Kl: -2,2%; 7,1 %)		7,4 % (95 % Kl: 2,5%; 12,3 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen†	5 %	8 %	5 %	6 %
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, nach Kovariablen zu Studienbeginn				
Ausgangswert der Viruslast (Kopien/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 %)
Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³)				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
200 bis < 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-Hintergrundtherapie				
ABC/3TC	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Geschlecht				
Männlich	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Weiblich	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
Ethnische Zugehörigkeit				
Kaukasische Abstammung	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Afroamerikanische/ Afrikanische Abstammung, Andere	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
Alter (Jahre)				
< 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 %)
Mittlere Zunahme vom CD4 ⁺ -Ausgangswert	230	230	246 [‡]	187 [‡]

* Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn.

† Umfasst Patienten, die bei der Hintergrundtherapie zu einer neuen Klasse wechselten oder entgegen der Bestimmungen im Prüfplan oder aufgrund mangelnder Wirksamkeit vor Woche 48 ihre Hintergrundtherapie wechselten (nur in SPRING-2), ebenso Patienten, die aufgrund mangelnder oder fehlender Wirksamkeit vor Woche 48 die Behandlung abbrachen sowie Patienten, die im 48-wöchigen Untersuchungsfenster ≥ 50 Kopien aufwiesen.

‡ Der angepasste mittlere Behandlungsunterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 6: Ansprechen in GEMINI 1 + 2 zu Woche 48 (< 50 Kopien/ml, Snapshot), gepoolte Daten

	Dolutegravir + 3TC (N = 716) n/N (%)	Dolutegravir + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Alle Patienten	655/716 (91)	669/717 (93)
	Adjustierter Unterschied -1,7 % (95 % Kl: -4,4; 1,1) ^a	
Ausgangswert der HIV-1-RNA		
≤ 100.000 Kopien/ml	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100.000 Kopien/ml	129/140 (92)	138/153 (90)
Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl		
≤ 200 Zellen/mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 Zellen/mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
HIV-1-Subtyp		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Non-B	231/249 (93)	217/229 (95)
Rebound bis zu Woche 48^b	6 (< 1)	4 (< 1)
Mittlere Veränderung der CD4⁺-Zellzahl vom Ausgangswert zu Woche 48, Zellen/mm³	224	217

^a Adjustiert für Baseline Stratifizierungsfaktoren: Plasma HIV-1-RNA (≤ 100.000 Kopien /ml vs. > 100.000 Kopien /ml) und CD4⁺-Zellzahl (≤ 200 Zellen/mm³ vs. > 200 Zellen/mm³).

^b Bestätigte Plasma HIV-1-RNA ≥ 200 Kopien/ml nach zuvor bestätigter Virussuppression bei < 200 Kopien/ml.

Behandlungsbedingte Resistenz bei nicht vorbehandelten Patienten mit Therapieversagen

Über 96 Behandlungswochen in SPRING-2 und FLAMINGO sowie 144 Behandlungswochen in SINGLE zeigten sich in den Behandlungssärgen mit Dolutegravir keine behandlungsbedingten Primärresistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder NRTIs. In den Vergleichssärgen traten bei Patienten, die in FLAMINGO mit Darunavir/r behandelt wurden, ebenfalls keine behandlungsbedingten Resistenzen auf. In SPRING-2 traten im RAL-Arm bei vier Patienten mit Therapieversagen Hauptmutationen gegen NRTI und bei einem Patienten Resistenz gegen Raltegravir auf. In SINGLE traten im EFV/TDF/FTC-Arm bei sechs Patienten mit Therapieversagen NNRTI-Resistenz-assoziierte Mutationen auf, und ein Patient entwickelte eine NRTI-Hauptmutation. In den GEMINI-1- und GEMINI-2-Studien zeigte sich über 144 Wochen weder im Dolutegravir + 3TC-Arm noch im Dolutegravir + TDF/FTC-Vergleichsarm eine Resistenzentwicklung gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder der NRTIs.

Tabelle 7: Virologisches Ansprechen (Snapshot-Algorithmus) in GEMINI 1 + 2, gepoolte Daten zu Woche 96 und 144

	Gepoolte Daten aus GEMINI-1 und GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	Woche 96		Woche 144	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Behandlungsunterschied† (95 %-Konfidenzintervall)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Virologisches Nicht-Ansprechen	3 %	2 %	3 %	3 %
Gründe				
Daten im Untersuchungsfenster und \geq 50 Kopien/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen und \geq 50 Kopien/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Wechsel der ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 96/ Woche 144	11 %	9 %	15 %	14 %
Gründe				
Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	3 %	3 %	4 %	4 %
Abbruch der Studie aus anderen Gründen	8 %	5 %	11 %	9 %
Loss to Follow-up	3 %	1 %	3 %	3 %
Einverständniserklärung widerrufen	3 %	2 %	4 %	3 %
Abweichungen vom Protokoll	1 %	1 %	2 %	1 %
Entscheidung des Arztes	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster, aber weiterhin in der Studie	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

DTG = Dolutegravir

* Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stimmen mit denen der individuellen Studien überein.

† Basierend auf einer CMH-stratifizierten Analyse, die für die folgenden Baseline-Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: Plasma HIV-1-RNA (\leq 100.000 Zellen/ml vs. $>$ 100.000 Zellen/ml) und CD4 $^{+}$ -Zellzahl (\leq 200 Zellen/mm 3 vs. $>$ 200 Zellen/mm 3); gepoolte Analyse auch nach Studien stratifiziert; bewertet unter Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 10 %.

N = Anzahl der Patienten im Behandlungssarm

Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen, aber ohne Vorbehandlung mit Integrase-Inhibitoren

In der internationalen, multizentrischen, doppelblinden SAILING-Studie (ING111762) wurden 719 HIV-1-infizierte, ART-vorbehandelte Erwachsene randomisiert und erhielten entweder Dolutegravir 50 mg Filmtabletten einmal täglich oder Raltegravir 400 mg zweimal täglich, zusammen mit einem vom Prüfarzt ausgewählten Hintergrundregime aus bis zu zwei Wirkstoffen (darunter mindestens eine voll wirksame Substanz). Zu Studienbeginn waren die Patienten im Median 43 Jahre alt, 32 % waren weiblich, 50 % waren nicht-kaufasischer Abstammung, 16 % wiesen eine Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion auf und 46 % gehörten der CDC-Klasse C an. Zu Studienbeginn wiesen alle Patienten HI-Viren mit einer Resistenz in mindestens 2 ART-Klassen auf, bei 49 % der Patienten lagen Viren mit einer Resistenz in mindestens 3 ART-Klassen vor.

48-Wochen-Ergebnisse für SAILING (auch aufgeschlüsselt nach den wichtigsten Kovariablen zu Studienbeginn) sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 12

In der SAILING-Studie wurde nach 48 Wochen im Tivicay-Arm eine statistisch überlegene Virussuppression (HIV-1-RNA $<$ 50 Kopien/ml) von 71 % gegenüber 64 % im Raltegravir-Arm erreicht ($p = 0,03$).

Unter Tivicay kam es statistisch seltener zu einem Therapieversagen aufgrund einer behandlungsbedingten Integrase-Resistenz (4/354, 1 %) als unter Raltegravir (17/361, 5 %) ($p = 0,003$) (für Details siehe oben im Abschnitt „Resistenz *in vivo*“).

Patienten mit vorausgegangenem Therapieversagen unter Anwendung eines Integrase-Inhibitors (und Integrase-Inhibitor-Resistenz)

In der multizentrischen, unverblindeten, einarmigen VIKING-3-Studie (ING112574) erhielten HIV-1-infizierte, ART-vorbehandelte Erwachsene mit virologischem Versagen und aktuellem oder historischem Nachweis einer viralen Resistenz gegen Raltegravir und/oder Elvitegravir 7 Tage lang eine Dosis von 50 mg Tivicay Filmtabletten zweimal täglich zusammen mit dem aktuell versagenden Hintergrundregime, jedoch mit optimierter Hintergrund-ART ab Tag 8. In diese Studie wurden 183 Patienten eingeschlossen; davon wurde bei 133 Patienten beim Screening eine Integrase-Inhibitor-Resistenz der HI-Viren festgestellt, bei 50 Patienten lagen Nachweise für eine Resistenz nur in der Anamnese vor (und nicht beim Screening). Raltegravir/Elvitegravir war bei 98 der 183 Patienten Teil des versagenden Regimes (bei den anderen Patienten Teil der vorherigen, versagenden Therapie). Zu Studienbeginn waren die Patienten im Median 48 Jahre alt, 23 % waren weiblich, 29 % waren nicht-kaufasischer Abstammung und 20 % wiesen eine Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion auf. Die CD4 $^{+}$ -Zellzahl zu Studienbeginn lag im Median bei 140 Zellen/mm 3 , die Dauer der vorausgegangenen ART betrug im Median 14 Jahre und 56 % der Patienten gehörten der CDC-Klasse C an. Die Patienten wiesen zu Studienbeginn Viren mit einer ART-Mehrklassen-Resistenz auf: 79 % wiesen \geq 2 NRTI-, 75 % \geq 1 NNRTI- und 71 % \geq 2 PI-Hauptmutationen auf; bei 62 % lag ein nicht-R5-tropes Virus vor.

Die mittlere Änderung der HIV-RNA am Tag 8 gegenüber dem Wert zu Studienbeginn (primärer Endpunkt) betrug $-1,4 \log_{10}$ Kopien/ml (95 % KI $-1,3$ bis $-1,5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Das Ansprechen war, wie in Tabelle 9 gezeigt, mit dem Integrase-Inhibitor-Mutationsmuster zu Studienbeginn assoziiert. Siehe Tabelle 9 auf Seite 13

Bei Patienten, deren HI-Viren zu Studienbeginn keine Primärmutation aufwiesen ($n = 60$) (d. h. RAL/EVG ist nicht Teil der aktuellen versagenden Therapie) wurde eine Abnahme der Viruslast von $1,63 \log_{10}$ an Tag 8 ermittelt.

Nach der Phase mit funktioneller Monotherapie hatten die Patienten Gelegenheit, wenn möglich, ihr Hintergrundregime zu optimieren. Die Gesamtansprechraten zu Woche 24 (69 %, 126/183) blieb im Allgemeinen bis zu Woche 48 erhalten, mit 116/183 (63 %) Patienten mit HIV-1-RNA $<$ 50 Kopien/ml (ITT-E, FDA Snapshot-Algorithmus). Nachdem die Patienten, die die Therapie aufgrund fehlender Wirksamkeit abgebrochen hatten, und die Patienten mit wesentlichen Protokollabweichungen (inkorrekte Dolutegravir-Dosierung, Einnahme nicht erlaubter Komedikation) ausgeschlossen

Tivicay 5 mg Tabletten
zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Tabelle 8: Ansprechen in SAILING nach 48 Wochen (FDA Snapshot-Algorithmus, < 50 Kopien/ml)

	Dolutegravir 50 mg einmal täglich + Hinter- grundregime N = 354 [§]	RAL 400 mg zweimal täglich + Hintergrund- regime N = 361 [§]
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	71 %	64 %
Adjustierter Unterschied zwischen Behandlungsgruppen	7,4 % (95 % KI: 0,7 %; 14,2 %)	
Virologisches Nicht-Ansprechen	20 %	28 %
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, nach Kovariablen zu Studienbeginn		
Ausgangswert der Viruslast (Kopien/ml)		
≤ 50.000 Kopien/ml	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50.000 Kopien/ml	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³)		
< 50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
50 bis < 200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
200 bis < 350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥ 350	77/99 (78 %)	71/98 (72 %)
Hintergrundtherapie		
Genotypischer Empfindlichkeits-Score* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Genotypischer Empfindlichkeits-Score* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
DRV-Anwendung im Hintergrundregime		
Keine Anwendung von DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
Anwendung von DRV, mit primärer PI-Mutation	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
Anwendung von DRV, ohne primäre PI-Mutation	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
Geschlecht		
Männlich	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Weiblich	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasische Abstammung	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Afroamerikanische/Afrikanische Abstammung/ Andere	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
Alter (Jahre)		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
HIV-Subtyp		
Clade B	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Clade C	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Sonstige [†]	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Mittlerer Anstieg der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³)	162	153

‡ Adjustiert für Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn.

§ 4 Patienten wurden wegen der Datenintegrität an einem Studienzentrum von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.

* Der genotypische Empfindlichkeits-Score (GSS) war definiert als Gesamtzahl der ARTs im Hintergrundregime, gegenüber denen das Virusisolat eines Patienten zu Studienbeginn gemäß genotypischen Resistenztests empfindlich war.

† Andere Subtypen umfassten: komplex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), alle anderen < 10.

wurden, d.h. bei der sogenannten „Virological Outcome (VO)-Population“, betragen die entsprechenden Ansprechraten 75 % (120/161, Woche 24) und 69 % (111/160, Woche 48).

Das Ansprechen war geringer, wenn zu Studienbeginn die Q148-Mutation vorlag, insbesondere bei Vorliegen von ≥ 2 zusätzlichen Sekundärmutationen (siehe Tabelle 10). Der Gesamt-Empfindlichkeits-Score (OSS, Overall Susceptibility Score) für die optimierte Hintergrundtherapie (OBT) zeigte weder

einen Zusammenhang mit dem Ansprechen zu Woche 24 noch mit dem Ansprechen zu Woche 48.

Siehe Tabelle 10 auf Seite 13

In VIKING-3 betrug, basierend auf den beobachteten Daten, der mediane Anstieg der CD4⁺-Zellzahl gegenüber Studienbeginn 61 Zellen/mm³ zu Woche 24 und 110 Zellen/mm³ zu Woche 48.

In der doppelblinden, Placebo-kontrollierten VIKING-4-Studie (ING116529) wurden

30 HIV-1-infizierte, ART-vorbehandelte Erwachsene mit HI-Viren mit primärer genotypischer Integrase-Inhibitor-Resistenz beim Screening randomisiert und erhielten zusammen mit dem aktuell versagenden Regime entweder 7 Tage lang zweimal täglich 50 mg Dolutegravir Filmtabletten oder Placebo, gefolgt von einer unverblindeten Phase, in der alle Patienten Dolutegravir erhielten. Zu Studienbeginn waren die Patienten im Median 49 Jahre alt, 20 % waren weiblich, 58 % waren nicht-kaukasischer Abstammung und 23 % wiesen eine Hepatitis-B- und /oder Hepatitis-C-Koinfektion auf. Die CD4⁺-Zellzahl zu Studienbeginn lag im Median bei 160 Zellen/mm³, die Dauer der vorausgegangenen ART betrug im Median 13 Jahre und 63 % der Patienten gehörten der CDC-Klasse C an. Die Patienten wiesen zu Studienbeginn Viren mit einer ART-Resistenz gegen mehrere Klassen auf: 80 % hatten ≥ 2 NRTI-, 73 % ≥ 1 NNRTI- und 67 % ≥ 2 PI-Hauptmutationen; bei 83 % lag ein nicht-R5-tropes Virus vor. Sechzehn der 30 Patienten (53 %) wiesen zu Studienbeginn HI-Viren mit einer Mutation an der Position Q148 auf. Der primäre Endpunkt an Tag 8 zeigte, dass zweimal täglich 50 mg Dolutegravir Filmtabletten gegenüber Placebo überlegen war, mit einer adjustierten mittleren Behandlungsdifferenz für die Veränderung der Plasma-HIV-1-RNA gegenüber Studienbeginn von $-1,2 \log_{10}$ Kopien/ml (95 % KI $-1,5$ bis $-0,8 \log_{10}$ Kopien/ml, $p < 0,001$). Das Ansprechen an Tag 8 in dieser Placebo-kontrollierten Studie stimmte mit dem in VIKING-3 (nicht Placebo-kontrolliert) gezeigten überein, auch aufgeschlüsselt nach Integrase-Resistenz-Kategorien bei Studienbeginn. Zu Woche 48 wiesen 12 der 30 Patienten (40 %) < 50 HIV-1-RNA-Kopien/ml auf (ITT-E, Snapshot-Algorithmus).

In einer kombinierten Analyse der VIKING-3- und der VIKING-4-Studie ($n = 186$, VO-Population) betrug zu Woche 48 der Anteil an Patienten mit < 50 HIV-RNA-Kopien/ml 123 von 186 (66 %). Der Anteil an Patienten mit < 50 HIV-RNA-Kopien/ml betrug 96 von 126 (76 %), wenn keine Q148-Mutationen vorlagen, sie betrug 22 von 41 (54 %) bei Vorliegen einer Q148-Mutation + 1 Sekundärmutation und betrug 5 von 19 (26 %) bei Vorliegen einer Q148-Mutation + ≥ 2 Sekundärmutationen.

Kinder und Jugendliche

In einer laufenden 48-wöchigen, multizentrischen, unverblindeten Phase-I/II-Studie (P1093/ING112578) wurden die pharmakokinetischen Parameter, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Dolutegravir bei einmal täglicher Dosierung in Kombinationsregimen bei HIV-1-infizierten Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren untersucht. Die Mehrheit der Patienten war vorbehandelt.

Die Wirksamkeitsergebnisse (Tabelle 11) schließen Patienten ein, die entweder die empfohlene Dosis in Form von dispergierten Tabletten oder Filmtabletten einmal täglich erhielten.

Siehe Tabelle 11 auf Seite 14

Bei Patienten mit virologischem Versagen erwarben 5/36 die Integraseinhibitor-

Tabelle 9: Virologisches Ansprechen (Tag 8) nach 7 Tagen funktioneller Monotherapie bei Patienten mit RAL/EVG als Teil des aktuell versagenden Regimes, VIKING 3

Ausgangs-Parameter	Dolutegravir 50 mg zweimal täglich N = 88*		
	n	Mittlere (SD) Plasma-HIV-1-RNA \log_{10} c/ml	Median
Integrase-Mutationsmuster zu Studienbeginn mit fortlaufender RAL/EVG-Therapie			
Andere Primärmutation als Q148H/K/R ^a	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148 + 1 Sekundärmutation ^b	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148 + ≥ 2 Sekundärmutationen ^b	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Von 98 Patienten mit RAL/EVG als Teil des aktuell versagenden Regimes hatten 88 Patienten Viren mit nachweisbaren primären INI-Mutationen zu Therapiebeginn und eine an Tag 8 auswertbare HIV-1-RNA-Bestimmung
a Einschließlich der primären Integrase-Resistenzmutationen N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
b Sekundär-Mutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Substitution G118R. Von diesen fünf wurden bei vier Patienten zusätzlich folgende Integrase-assoziierte Substitutionen berichtet: L74M, E138E/K, E92E/Q und T66I. Für vier der fünf Patienten, bei denen G118R auftrat, waren phänotypische Daten verfügbar. Der Dolutegravir FC (*fold change* verglichen mit dem Wildtyp-Virus) für die HIV-Viren dieser vier Patienten reichte von 6- bis 25-fach.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Tivicay eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei HIV-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 4 Wochen bis < 6 Jahren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Dolutegravir plus Lamivudin als ein Arzneimittelregime aus zwei antiretroviral Wirkstoffen bei Kindern und Jugendlichen vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Dolutegravir zeigt bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten eine ähnliche Pharmakokinetik. Die Variabilität der Pharmakokinetik ist niedrig bis moderat. In Phase-I-Studien bei gesunden Probanden lag die interindividuelle Variabilität (CVb%) für AUC und C_{max} zwischen ca. 20 bis 40 % und für C_t zwischen 30 bis 65 % über die Studien hinweg. Bei HIV-infizierten Patienten war die interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Dolutegravir

vir größer als bei gesunden Probanden. Die intraindividuelle Variabilität (CVw%) ist geringer als die interindividuelle Variabilität.

Dispergierbare Tabletten und Filmtabletten haben nicht dieselbe Bioverfügbarkeit. Die relative Bioverfügbarkeit dispergierbarer Tabletten ist verglichen mit den Filmtabletten ungefähr um das 1,6-Fache höher. Daher hat eine 30 mg-Dolutegravir-Dosis angewendet in Form von 6 × 5 mg dispergierbaren Tabletten eine vergleichbare Exposition wie eine 50 mg-Dolutegravir-Dosis angewendet in Form von Filmtabletten. Gleichermaßen wird eine 25 mg-Dolutegravir-Dosis angewendet in Form von 5 × 5 mg dispergierbaren Tabletten eine vergleichbare Exposition erreichen wie eine 40 mg-Dolutegravir-Dosis angewendet in Form von 4 × 10 mg-Filmtabletten.

Resorption

Dolutegravir wird nach oraler Anwendung rasch resorbiert, mit einem medianen T_{max} von 1 bis 3 Stunden nach der Einnahme einer Filmtablette oder einer Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Nahrungsmittel führen zu einer höheren und verzögerten Resorption von Dolutegravir. Die Bioverfügbarkeit von Dolutegravir ist von der Zusammensetzung der Mahlzeit abhängig: Mahlzeiten mit niedrigem, mittlerem oder hohem Fettgehalt erhöhen bei Filmtabletten die AUC_(0-∞) von Dolutegravir um 33 %, 41 %, bzw. 66 %, erhöhen die C_{max} um 46 %, 52 %

bzw. 67 % und verlängerten T_{max} von 2 Stunden bei Anwendung im Nüchternzustand auf 3, 4 bzw. 5 Stunden. Diese Anstiege können bei bestimmten Integrase-Inhibitor-Resistenzen klinisch relevant sein. Als Vorsichtsmaßnahme wird deshalb empfohlen, dass Patienten, die mit einem HIV-Virus mit Integrase-Inhibitor-Resistenz infiziert sind, Tivicay zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen (siehe Abschnitt 4.2). Für die dispergierbaren Tabletten wurden keine formalen Studien zu Wechselwirkungen mit Nahrung durchgeführt. Jedoch werden aufgrund der verfügbaren Daten keine größeren Wechselwirkungen mit der Nahrung für die dispergierbare Tablette im Vergleich zur Filmtablette erwartet.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Dolutegravir wurde nicht untersucht.

Verteilung

Basierend auf *in vitro*-Daten weist Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung auf (> 99 %). Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen bei HIV-infizierten Patienten 17 l bis 20 l. Die Bindung von Dolutegravir an Plasmaproteine ist unabhängig von der Dolutegravir-Konzentration. Das Konzentrationsverhältnis Gesamtblut zu Plasma der Arzneistoff-bezogenen Radioaktivität lag im Mittel zwischen 0,441 und 0,535, was darauf hinweist, dass die Bindung der Radioaktivität an zelluläre Blutbestandteile minimal ist. Die ungebundene Fraktion von Dolutegravir im Plasma ist bei niedrigen Serumalbuminkonzentrationen (< 35 g/l), wie bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung gezeigt, erhöht.

Dolutegravir ist in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar. Bei 13 nicht vorbehandelten Patienten mit einem Therapieschema aus Dolutegravir und Abacavir/Lamivudin lag die mittlere Dolutegravir-Konzentration bei 18 ng/ml (vergleichbar mit der Plasmakonzentration des ungebundenen Wirkstoffs, und über der IC₅₀).

Dolutegravir ist im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar. Die AUC in der Zervikal- und Vaginalflüssigkeit, dem Zervikalgewebe und dem Vaginalgewebe entsprach 6–10 % der Plasma-AUC im Steady-State. Im Sperma betrug die AUC 7 % und im Rektalgewebe 17 % der Plasma-AUC im Steady-State.

Tabelle 10: Ansprechen nach Resistenz bei Studienbeginn, VIKING-3 VO-Population (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml, FDA Snapshot-Algorithmus)

IN-Mutations-Gruppe	Woche 24 (N = 161)					Woche 48 (N = 160)
	OSS = 0	OSS = 1	OSS = 2	OSS > 2	Gesamt	
Keine Integrase-Primär-Mutationen ¹	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Andere Primärmutationen als Q148H/K/R ²	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Q148 + 1 Sekundär-Mutation ³	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + ≥ 2 Sekundär-Mutationen ³	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

¹ Nur historische oder phänotypische Evidenz für eine INI-Resistenz.

² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

OSS (Gesamtempfindlichkeits-Score): kombinierte genotypische und phänotypische Resistenz (Monogram Biosciences Net Assessment)

Tivicay 5 mg Tabletten
zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Tabelle 11: Antivirale und immunologische Aktivität zu Woche 24 und Woche 48 bei Kindern und Jugendlichen

	Woche 24 N = 75		Woche 48 N = 66	
	n/N	% (95 % KI)	n/N	% (95 % KI)
Anteil der Teilnehmer mit einer HIV RNA < 50 Kopien/ml ^{a, b}	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Anteil der Teilnehmer mit einer HIV RNA < 400 Kopien/ml ^b	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	Median (n)	(Q1, Q3)	Median (n)	(Q1, Q3)
Änderung der CD4 ⁺ -Zellzahl gegenüber Baseline (Zellen/mm ³)	145 (72)	(-64; 489)	184 (62)	(-179; 665)
Prozentuale Änderung der CD4 ⁺ -Zellzahl gegenüber Baseline	6 (72)	(2,5; 10)	8 (62)	(0,4; 11)

Q1, Q3 = 1. beziehungsweise 3. Quartil.
^a Ergebnisse < 200 Kopien/ml bei der Bestimmung der HIV-1-RNA (wobei ein LLOD von 200 Kopien/ml verwendet wurde) wurden in dieser Analyse als > 50 Kopien/ml angegeben
^b Snapshot-Algorithmus wurde in dieser Analyse verwendet

Biotransformation

Dolutegravir wird hauptsächlich durch Glucuronidierung über UGT1A1 und in geringem Maße über CYP3A metabolisiert. Dolutegravir ist die im Plasma überwiegend zirkulierende Verbindung; die renale Ausscheidung in unveränderter Form ist gering (< 1 % der Dosis). 53 % der gesamten oralen Dosis werden unverändert im Stuhl ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies vollständig oder teilweise über nicht adsorbierten Wirkstoff oder biliäre Ausscheidung des Glucuronidat-Konjugats, das im Darmlumen weiter zur Ausgangsverbindung abgebaut werden kann, erfolgt. 32 % der gesamten oralen Dosis werden in Form des Ether-Glucuronid von Dolutegravir (18,9 % der Gesamtdosis), des N-dealkylierten Metaboliten (3,6 % der Gesamtdosis) und einem Metaboliten, der durch Oxidation am Benzyl-Kohlenstoff gebildet wird (3,0 % der Gesamtdosis), über den Urin ausgeschieden.

Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung ($IC_{50} > 50 \mu M$) der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT)1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 oder MRP4. *In vitro* bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4. Basierend auf diesen Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln ausübt, die Substrate der wichtigsten Enzyme oder Transporter sind (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro war Dolutegravir kein Substrat der humanen Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1.

Elimination

Dolutegravir hat eine terminale Halbwertzeit von ca. 14 Stunden. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die scheinbare orale Clearance (CL/F) bei HIV-infizierten Patienten etwa 1 l/h.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Linearität der Pharmakokinetik von Dolutegravir ist abhängig von Dosis und Darreichungsform. Nach oraler Anwendung von Dolutegravir in Form von Filmtabletten zeigte Dolutegravir im Allgemeinen eine nichtlineare Pharmakokinetik mit einem unterproportionalen Anstieg der Plasmaspiegel im Dosisbereich zwischen 2 und 100 mg; jedoch scheint der Anstieg der Dolutegravir-Plasmaspiegel im Bereich von 25 mg bis 50 mg bei der Darreichungsform in Form von Filmtabletten dosisproportional zu sein. Mit 50 mg Filmtabletten zweimal täglich hat sich im Vergleich zu 50 mg Filmtabletten einmal täglich die Exposition über 24 Stunden ungefähr verdoppelt.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In einer randomisierten Dosisfindungsstudie (ING111521) zeigten HIV-1-infizierte Patienten, die mit einer Dolutegravir-Monotherapie behandelt wurden, eine schnelle und dosisabhängige antivirale Aktivität, mit einer mittleren Abnahme des HIV-1-RNA-Werts um $2,5 \log_{10}$ an Tag 11 für die 50 mg-Filmtabletten-Dosis. Dieses antivirale Ansprechen blieb in der 50 mg Gruppe, die die Filmtabletten erhielten, für 3 bis 4 Tage nach der letzten Dosis erhalten.

Eine PK/PD-Modellierung unter Verwendung gepoolter Daten aus klinischen Studien bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren deutet darauf hin, dass eine Erhöhung der Dosis von zweimal täglich 50 mg Filmtabletten auf zweimal täglich 100 mg Filmtabletten die Wirksamkeit von Dolutegravir bei Patienten mit Integrase-Inhibitor-resistenten Viren und eingeschränkten Behandlungsoptionen aufgrund einer fortgeschrittenen Mehrklassen-Resistenz erhöhen könnte. Bezüglich der Ansprechraten (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 24 wurde bei Patienten mit Viren, die eine Mutation an der Position Q148 und ≥ 2 der Sekundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I aufweisen, ein Anstieg von 4–18 % prognostiziert. Obwohl diese simulierten Ergebnisse bisher nicht in klinischen Studien bestätigt wurden, könnte diese hohe Dosis bei Vorliegen einer Q148-Mutation + ≥ 2 der Se-

kundärmutationen G140A/C/S, E138A/K/T, L74I bei Patienten mit insgesamt eingeschränkten Behandlungsoptionen aufgrund einer fortgeschrittenen Mehrklassen-Resistenz in Betracht gezogen werden. Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit der Dosierung von zweimal täglich 100 mg Filmtabletten vor. Die gleichzeitige Behandlung mit Atazanavir erhöht die Exposition von Dolutegravir deutlich und sollte nicht in Kombination mit dieser hohen Dosis verwendet werden, da die Sicherheit der resultierenden Dolutegravir-Exposition nicht erwiesen ist.

Besondere Patientengruppen
Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik einer einmal täglichen Gabe von Dolutegravir in Form von dispergierbaren Tabletten und Filmtabletten bei HIV-1-infizierten Säuglingen, Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 4 Wochen bis < 18 Jahren wurde in zwei laufenden Studien (P1093/ING112578 und ODYSSEY/201296) untersucht. Die simulierten Steady-State Plasmakonzentrationen bei einmal täglicher Dosierung sind in Tabelle 12 für die verschiedenen Gewichtsbänder zusammengefasst.

Siehe Tabelle 12 auf Seite 15

Die simulierte Steady-State Plasmakonzentrationen bei der alternativ empfohlenen zweimal täglichen Dosierung sind in Tabelle 13 für die verschiedenen Gewichtsbänder zusammengefasst. Im Gegensatz zur einmal täglichen Dosierung wurden die simulierten Daten für die alternative zweimal tägliche Dosierung nicht in klinischen Studien bestätigt.

Siehe Tabelle 13 auf Seite 16

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Dolutegravir, bei der Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen herangezogen wurden, zeigte keinen klinisch relevanten Effekt des Alters auf die Dolutegravir-Exposition.

Zu Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff spielt für Dolutegravir eine untergeordnete Rolle. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 50 mg-Dolutegravir-Filmtablette durchgeführt und mit Kontrolldaten von nierengesunden Patienten verglichen. Die Dolutegravir-Exposition war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um ca. 40 % verringert. Der Mechanismus für diese Verminderung ist nicht bekannt. Für Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Tivicay wurde nicht bei Dialyse-Patienten untersucht.

Leberfunktionsstörung

Dolutegravir wird in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir-Filmtabletten wurde bei 8 Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-

Tabelle 12: Zusammenfassung der simulierten Dolutegravir PK Parameter bei einmal täglicher Dosierung nach Gewichtsband bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen

Gewichtsband (kg)	Dolutegravir Darreichungsform ^a	Einmal tägliche Dosierung (mg)	PK Parameter		
			Geometrischer Mittelwert (90 % KI)	C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-24 h} (µg*h/ml)
3 bis < 6	DT	5	4,02 (2,12; 7,96)	49,4 (21,6; 115)	1070 (247; 3830)
6 bis < 10 ^b	DT	10	5,90 (3,23; 10,9)	67,4 (30,4; 151)	1240 (257; 4580)
6 bis < 10 ^c	DT	15	6,67 (3,75; 12,1)	68,4 (30,6; 154)	964 (158; 4150)
10 bis < 14	DT	20	6,61 (3,80; 11,5)	63,1 (28,9; 136)	719 (102; 3340)
14 bis < 20	DT	25	7,17 (4,10; 12,6)	69,5 (32,1; 151)	824 (122; 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83; 12,5)	72,6 (33,7; 156)	972 (150; 4260)
20 bis < 25	DT	30	7,37 (4,24; 12,9)	72,0 (33,3; 156)	881 (137; 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
25 bis < 30	FCT	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
30 bis < 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)
Ziel: Geometrischer Mittelwert			46 (37 – 134)	995 (697 – 2260)	

DT = dispergierbare Tablette

FCT = Filmtablette

a. Die Bioverfügbarkeit von Dolutegravir DT ist ~ 1,6-fach höher als die der Dolutegravir FCT.

b. < 6 Monate alt

c. ≥ 6 Monate alt

Grad B) und 8 gesunden Fallkontroll-Probanden angewendet. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tivicay wurde nicht untersucht.

Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass häufig auftretende Polymorphismen Arzneimittel-metabolisierender Enzyme die Pharmakokinetik von Dolutegravir in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß verändern. In einer Meta-Analyse mit pharmakogenomischen Daten, die in klinischen Studien bei gesunden Probanden gesammelt wurden, hatten Patienten mit UGT1A1-Genotypen, die zu einem verzögerten Dolutegravir-Metabolismus führen (n = 7), eine um 32 % geringere Dolutegravir-Clearance und eine um 46 % höhere AUC als Patienten mit Genotypen, die mit einem normalen Metabolismus via UGT1A1 assoziiert sind (n = 41).

Geschlecht

Populationspharmakokinetische Analysen, bei denen gepoolte pharmakokinetische Daten aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien an Erwachsenen herangezogen wurden, ließen keine klinisch relevanten geschlechts-spezifischen Effekte auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir erkennen.

Ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen, bei denen gepoolte pharmakokinetische Daten aus Phase-IIb- und Phase-III-Studien an Erwachsenen herangezogen wurden, ließen keine klinisch relevanten Effekte der ethnischen Zugehörigkeit auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir erkennen. Die Pharmakokinetik von Dolutegravir nach oraler Anwendung einer Einzeldosis bei japanischen Patienten schien vergleichbar mit den Parametern, die bei westlichen (USA) Patienten beobachtet wurden.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass eine Hepatitis-C-Koinfektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir hat. Für Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion sind nur begrenzte Daten verfügbar.

5.3 Prälinische Daten zur Sicherheit

Dolutegravir hat sich in *in vitro*-Tests an Bakterien und Säugerzellkulturen sowie

in vivo im Mikronukleustest an Nagetieren als nicht mutagen oder klastogen erwiesen. In Langzeitstudien an der Maus und der Ratte hat sich Dolutegravir als nicht karzinogen erwiesen.

Dolutegravir hatte bei Ratten bei Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag, der höchsten untersuchten Dosis (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 24-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer zweimal täglichen Dosis), keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität.

In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität wurde nachgewiesen, dass Dolutegravir die Plazenta passiert.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Ratten von Tag 6 bis Tag 17 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 27-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer zweimal täglichen Dosis) wurde keine maternale Toxizität, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet. In einer Studie an Ratten zur prä- bzw. postnatalen Entwicklung wurde während der Säugezeit bei einer maternalen toxischen Dosis (ca. das 27-Fache der humanen Exposition bei empfohlener Höchstdosis für Menschen) ein verringertes Körpergewicht der sich entwickelnden Jungtiere beobachtet.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Kaninchen von Tag 6 bis Tag 18 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg/Tag (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,40-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer zweimal täglichen Dosis) wurde keine Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet. Beim Kaninchen wurde bei 1.000 mg/kg (entspricht, bezogen auf die AUC, dem 0,40-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer zweimal täglichen Dosis) maternale Toxizität beobachtet (verminderde Futteraufnahme, verminderte/keine Ausscheidung von Fäzes/Harn, verminderte Gewichtszunahme).

In einer Toxizitätsstudie an jungen Ratten resultierte die Gabe von Dolutegravir bei 75 mg/kg/Tag in zwei Todesfällen während der Säugezeit. In dieser Gruppe nahm die mittlere Körpergewichtszunahme während der Säugezeit unter Behandlung ab und die Abnahme blieb bei weiblichen Tieren nach der Säugezeit über die gesamte Studiendauer bestehen. Die systemische Exposition bei dieser Dosis (basierend auf der AUC) von Dolutegravir war ca. 17- bis 20-fach höher als beim Menschen bei der empfohlenen humanen pädiatrischen Exposition. Bei Jungtieren wurden im Vergleich zu erwachsenen Tieren keine neuen Zielorgane identifiziert. Bei der NOAEL Dosierung von 2 mg/kg/Tag waren die AUC Werte bei jungen Ratten an Tag 13 nach Geburt ~ 3- bis 6-fach höher als bei pädiatrischen Patienten, die 3 bis < 10 kg wiegen (im Alter von 4 Wochen bis > 6 Monaten).

Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit täglichen hohen Dosen Dolutegravir wurde im Rahmen von Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung bei Ratten (bis zu 26 Wochen) und bei Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Der primäre Effekt

Tivicay 5 mg Tabletten
zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen



Tabelle 13: Zusammenfassung der simulierten Dolutegravir PK Parameter bei alternativer zweimal täglicher Dosierung nach Gewichtsband bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen

Gewichtsband (kg)	Dolutegravir Darreichungsform ^a	Zweimal tägliche Dosierung (mg)	PK Parameter Geometrischer Mittelwert (90 % KI)		
			C _{max} (µg/ml)	AUC _{0-12 h} (µg*h/mL)	C _{12 h} (ng/mL)
6 bis < 10 ^b	DT	5	4,28 (2,10; 9,01)	31,6 (14,6; 71,4)	1760 (509; 5330)
6 bis < 10 ^c	DT	10	6,19 (3,15; 12,6)	43,6 (19,4; 96,9)	2190 (565; 6960)
10 bis < 14	DT	10	4,40 (2,27; 8,68)	30,0 (13,5; 66,0)	1400 (351; 4480)
14 bis < 20	DT	15	5,78 (2,97; 11,4)	39,6 (17,6; 86,3)	1890 (482; 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55; 9,96)	35,9 (16,5; 77,4)	1840 (496; 5650)
20 bis < 25	DT	15	5,01 (2,61; 9,99)	34,7 (15,8; 76,5)	1690 (455; 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73; 10,8)	39,2 (18,1; 85,4)	2040 (567; 6250)
25 bis < 30	DT	15	4,57 (2,37; 9,05)	32,0 (14,6; 69,1)	1580 (414; 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50; 9,85)	35,9 (16,4; 77,4)	1910 (530; 5760)
30 bis < 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 = dispergierbare Tablette

FCT = Filmtablette

a. Die Bioverfügbarkeit von Dolutegravir DT ist ~ 1,6-fach höher als die der Dolutegravir FCT.

b. < 6 Monate alt

c. ≥ 6 Monate alt

ml-Graduierung, liegen der Packung bei. Der Spritzenkolben ist aus HDPE.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eine umfassende Anleitung zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen befindet sich in der Packungsbeilage (siehe Schritt-für-Schritt-Anleitung).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/892/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. Januar 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

21. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Tel.: 0800 4 52 96 22
E-Mail: vii.med.info@viivhealthcare.com

von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit oder Reizung bei Ratten und Affen bei Dosierungen, die, bezogen auf die AUC, zu systemischen Expositionen von ca. dem 21-Fachen bzw. dem 0,82-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer zweimal täglichen Dosis führen. Da die gastrointestinale (GI) Unverträglichkeit vermutlich auf die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m² angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 15-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 5-Fachen der mg/m²-äquivalenten humanen Dosis bei einer zweimal täglichen Dosis entsprach.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Mannitol (E 421)
Mikrokristalline Cellulose
Povidon
Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Kolloidales Siliciumdioxid und mikrokristalline Cellulose
Crosppovidon
Natriumstearylfumarat
Calciumsulfat-Dihydrat
Sucralose
Erdbeer-Sahne-Aroma

Filmüberzug

Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Macrogol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel nicht entfernen. Das Trockenmittel nicht schlucken. Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Schraubverschluss und mit einem Heißsiegelverschluss mit Polyethylen-Oberfläche. Die Flaschen enthalten 60 Tabletten zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen und ein Trockenmittel.

Ein Messbecher und eine Dosierspritze zur oralen Gabe, beide aus Polypropylen mit

A1A_15K823

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt



023278-66758-101