

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 10 mg ντολουτεγκραβίρης.

Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 25 mg ντολουτεγκραβίρης.

Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο των 10 mg περιέχει 1 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο των 25 mg περιέχει 2 mg νατρίου.

Κάθε δισκίο των 50 mg περιέχει 4 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία διαμέτρου περίπου 6 mm με χαραγμένο το «SV 572» στη μία πλευρά και το «10» στην άλλη πλευρά.

Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Υποκίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία διαμέτρου περίπου 7 mm με χαραγμένο το «SV 572» στη μία πλευρά και το «25» στην άλλη πλευρά.

Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία, διαμέτρου περίπου 9 mm με χαραγμένο το «SV 572» στη μία πλευρά και το «50» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tivicay ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας άνω των 6 ετών που έχουν προσβληθεί από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Tivicay θα πρέπει να χορηγείται από ιατρούς έμπειρους στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες

Ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 χωρίς τεκμηριωμένη ή κλινικώς πιθανολογούμενη ανοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg (ένα δισκίο) από του στόματος άπαξ ημερησίως.

Η ντολουτεγκραβίρη θα πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως σε αυτό τον πληθυσμό όταν συγχωρηγείται με ορισμένα φάρμακα (π.χ., εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, τιπραναβίρη/ριτοναβίρη ή ριφαμπικίνη). Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 με ανοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών (τεκμηριωμένη ή κλινικώς πιθανολογούμενη)

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg (ένα δισκίο) δις ημερησίως.

Σε περίπτωση τεκμηριωμένης ανοχής που περιλαμβάνει τη μετάλλαξη Q148 + ≥ 2 δευτερογενείς μεταλλάξεις μεταξύ των G140A/C/S, E138A/K/T και L74I μπορεί, όπως υποδεικνύει η προσομοίωση, να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αυξημένης δόσης σε ασθενείς με περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές (λιγότεροι από 2 δραστηριοί παράγοντες) λόγω προχωρημένης ανοχής σε πολλαπλές κατηγορίες παραγόντων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η απόφαση για τη χρήση της ντολουτεγκραβίρης στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη το προφίλ ανοχής στην ιντεγκράση (βλέπε παράγραφο 5.1).

Έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω

Σε εφήβους (ηλικίας 12 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg) που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 χωρίς ανοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg άπαξ ημερησίως. Σε περίπτωση ανοχής σε αναστολείς της ιντεγκράσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δόσης της ντολουτεγκραβίρης σε εφήβους

Παιδιά ηλικίας από 6 έως κάτω των 12 ετών

Σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 χωρίς ανοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιά (ηλικίας από 6 έως κάτω των 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg) καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού. Σε περίπτωση ανοχής σε αναστολείς της ιντεγκράσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δόσης της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιά. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται οι συστάσεις για τη δόση σύμφωνα με το σωματικό βάρος.

Πίνακας 1 Συστάσεις για τη δόση σε παιδιατρικούς ασθενείς

Σωματικό βάρος (kg)	Δόση
15 έως κάτω από 20	20 mg άπαξ ημερησίως (λαμβάνεται ως δύο δισκία των 10 mg)
20 έως κάτω από 30	25 mg άπαξ ημερησίως
30 έως κάτω από 40	35 mg άπαξ ημερησίως (λαμβάνεται ως ένα δισκίο των 25 mg και ένα δισκίο των 10 mg)
40 και άνω	50 mg άπαξ ημερησίως

Η ειδική σύσταση δοσολογίας για το δισκίο των 10 mg, όπως ορίζεται στον πίνακα 1, θα πρέπει να ακολουθείται. Επομένως, η άπαξ ημερησίως δόση των 50 mg δεν πρέπει να χορηγείται ως πέντε δισκία των 10 mg (βλέπε παράγραφο 5.2).

Χαμένες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση του Tivicay, θα πρέπει να λάβει το Tivicay το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη δόση δεν πρόκειται να ληφθεί εντός 4 ωρών. Εάν η επόμενη δόση πρέπει να ληφθεί εντός 4 ωρών, ο ασθενής δεν θα πρέπει να πάρει τη δόση που παρέλειψε αλλά να συνεχίσει το σύνηθες δοσολογικό σχήμα.

Ηλικιωμένοι

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της ντολουτεγκραβίρης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι για τους ηλικιωμένους ασθενείς απαιτείται διαφορετική δόση από εκείνη που χρησιμοποιείται για νεαρότερους ενήλικες ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή (CrCl <30 mL/min, που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση) νεφρική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε άτομα που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, αν και σε αυτόν τον πληθυσμό δεν αναμένονται διαφορές στη φαρμακοκινητική (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία A ή B κατά Child-Pugh). Δεν διατίθενται δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh), ως εκ τούτου η ντολουτεγκραβίρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σωματικού βάρους κάτω των 15 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Σε περίπτωση αντοχής σε αναστολείς της ιντεγκράσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δόσης της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιά και εφήβους. Τα δεδομένα που διατίθενται σήμερα, περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Χρήση από του στόματος.

Το Tivicay μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παρουσία αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, το Tivicay πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνεται με τροφή για την ενίσχυση της έκθεσης (ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεταλλάξεις Q148) (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Το Tivicay δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με φαρμακευτικά προϊόντα με στενά θεραπευτικά παράθυρα που είναι υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2), συμπεριλαμβανομένης χωρίς περιορισμό της φαμπριδίνης (γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη, βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αν και η αποτελεσματική ιολογική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού με σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί υπολειπόμενος κίνδυνος. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αντοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών ιδιαίτερης σημασίας

Στην απόφαση για τη χρήση της ντολουτεγκραβίρης σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η δράση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται σημαντικά για ιικά στελέχη που υποκρύπτουν την μετάλλαξη Q148 +≥2 δευτερογενείς μεταλλάξεις μεταξύ των G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (βλέπε παράγραφο 5.1). Είναι αβέβαιος ο βαθμός στον οποίο η ντολουτεγκραβίρη παρέχει πρόσθετη αποτελεσματικότητα σε περίπτωση τέτοιου είδους αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών (βλέπε παράγραφο 5.2).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με η ντολουτεγκραβίρη, και χαρακτηρίζονται από εξάνθημα, συστηματικά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων. Η ντολουτεγκραβίρη καθώς και άλλοι ύποπτα φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να διακόπτονται αμέσως σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα αντιδράσεων υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβάνονται, ενδεικτικά, σοβαρό εξάνθημα ή εξάνθημα που συνοδεύεται από αυξημένα ηπατικά ένζυμα, πυρετός, αίσθημα γενικής κακουχίας, κόπωση, μυϊκό άλγος ή αρθραλγία, φλύκταινες, στοματικές βλάβες, επιπεφυκίτιδα, οίδημα προσώπου, ηωσινοφιλία, αγγειοοίδημα). Η κλινική κατάσταση συμπεριλαμβανομένων των τιμών ηπατικών αμινοτρανσφερασών και χολερυθρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη ή άλλες ύποπτες δραστικές ουσίες μετά την εμφάνιση υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση.

Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκληθούν σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*. Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινά θεραπεία όταν είναι απαραίτητο. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί στα πλαίσια του συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανισθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Άνοδος στις ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη. Συνιστάται η παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B και/ή C. Θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη επιμέλεια όσον αφορά την έναρξη ή τη διατήρηση αποτελεσματικής θεραπείας κατά της ηπατίτιδας B (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας) όταν ξεκινά θεραπεία με βάση τη ντολουτεγκραβίρη σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η ντολουτεγκραβίρη ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από HIV και ότι ενδέχεται να αναπτύξουν ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από HIV. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή κλινική παρακολούθηση από ιατρούς με εμπειρία στην αντιμετώπιση αυτών των νόσων που σχετίζονται με τον HIV.

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, θα πρέπει να αποφεύγονται οι παράγοντες που μειώνουν την έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη. Αυτό περιλαμβάνει τη συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν την έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη (π.χ. αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο, συμπληρώματα ασβεστίου και σιδήρου, πολυβιταμίνες και επαγωγικοί παράγοντες, όπως ετραβιρίνη (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), τιπριναβίρη/ριτοναβίρη, ριφαμπικίνη, υπερικόν το διάτρητο (St John's Wort) και ορισμένα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα) (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η ντολουτεγκραβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της μετορμίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετορμίνης κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχορήγησης της ντολουτεγκραβίρης με μετορμίνη, προκειμένου να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος (βλέπε παράγραφο 4.5). Η μετορμίνη αποβάλλεται μέσω των νεφρών και, συνεπώς, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία κατά τη συγχορήγηση με τη ντολουτεγκραβίρη. Ο συνδυασμός αυτός ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] σταδίου 3a 45-59 mL/min) και συνιστάται προσεκτική προσέγγιση. Θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μετορμίνης.

Οστεονέκρωση

Μολονότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβάνονται η χρήση κορτικοστεροειδών, διφωσφονικών, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος), περιπτώσεις οστεονέκρωσης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο HIV και/ή μακροχρόνια έκθεση σε CART. Στους ασθενείς θα πρέπει να δίδεται η οδηγία να ζητούν τη συμβουλή ιατρού εάν εμφανίσουν ενοχλήσεις και άλγος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία άρθρωσης ή δυσκολία στην κίνηση.

Σωματικό βάρος και παράμετροι του μεταβολισμού

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας ενδέχεται να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους καθώς και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι αλλαγές αυτές μπορεί, εν μέρει, να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση της θεραπείας, ενώ όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να τη συσχετίζουν με οποιαδήποτε συγκεκριμένη θεραπεία. Η παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να βασίζεται στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως ενδείκνυται κλινικά.

Λαμβουδίνη και ντολουτεγκραβίρη

Το σχήμα δύο φαρμάκων που αποτελείται από ντολουτεγκραβίρη 50 mg μία φορά την ημέρα και λαμβουδίνη 300 mg μία φορά την ημέρα διερευνήθηκε σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες και τυφλές μελέτες, τις GEMINI 1 και GEMINI 2 (βλέπε παράγραφο 5.1). Το σχήμα αυτό είναι κατάλληλο μόνο για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV-1 όταν δεν υπάρχει γνωστή ή πιθανολογούμενη αντοχή στην κατηγορία των αναστολέων της ιντεγκράσης ή στη λαμβουδίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων παραγόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρη

Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, θα πρέπει να αποφεύγονται όλοι οι παράγοντες που μειώνουν την έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη.

Η ντολουτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από το UGT1A1. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί επίσης υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, και BCRP. Ως εκ τούτου, τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν αυτά τα ένζυμα ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα, ελαττώνοντας τη θεραπευτική του δράση (βλέπε Πίνακα 2). Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 2).

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένους αντιόξινους παράγοντες (βλέπε Πίνακα 2).

Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων παραγόντων

In vivo, η ντολουτεγκραβίρη δεν επηρέασε τη μιδαζολάμη, ένα υπόστρωμα του CYP3A4. Βάσει *in vivo* και/ή *in vitro* δεδομένων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα οποιουδήποτε κύριου ενζύμου ή μεταφορέων όπως CYP3A4, CYP2C9 και P-gp (για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.2).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε το νεφρικό μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) και το μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1. *In vivo*, παρατηρήθηκε στους ασθενείς μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης κατά 10-14% (το κλάσμα απέκκρισης που εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω του OCT2 και του MATE-1). *In vivo*, η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OCT2 και/ή το MATE-1 (π.χ., φαμπριδίνη [γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη], μετφορμίνη) (βλέπε Πίνακα 2).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους νεφρικούς μεταφορείς επαναπρόσληψης μεταφορείς οργανικών ανιόντων 1 (OAT1) και OAT3. Με βάση την έλλειψη επίδρασης στην *in vivo* φαρμακοκινητική της τενοφοβίρης, υποστρώματος του OAT, η *in vivo* αναστολή του OAT1 είναι απίθανη. Αναστολή των OAT3 δεν έχει μελετηθεί *in vivo*. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OAT3.

Οι καθορισμένες και οι θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη-αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρατίθενται στον Πίνακα 2.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ντολουτεγκραβίρης και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 2 (η αύξηση συμβολίζεται με «↑», η μείωση με «↓», η μη μεταβολή με «↔»), η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση ως «C_{max}» και η συγκέντρωση στο τέλος του μεσοδιαστήματος χορήγησης των δόσεων ως «C_t»).

Πίνακας 2: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
HIV-1 Αντι-υικοί Παράγοντες		
<i>Μη Νουκλεοσιδική Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης</i>		
Ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Ετραβιρίνη ↔ (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η ετραβιρίνη χορηγούμενη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης προκάλεσε μείωση της συγκέντρωσης της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η ντολουτεγκραβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ετραβιρίνη χωρίς τη συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, δαρουναβίρης/ριτοναβίρης ή λοπιναβίρης/ριτοναβίρης σε ασθενείς με ανοχή

		σε INI (βλέπε περισσότερα στον παρακάτω πίνακα).
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη + ετραβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ετραβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Εφαβιρένζη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Εφαβιρένζη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Κατά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δις ημερησίως. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν την εφαβιρένζη (βλέπε παράγραφο 4.4).
Νεβιραπίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται παρόμοια μείωση της έκθεσης με την εφαβιρένζη, λόγω επαγωγής)	Κατά τη συγχορήγηση με νεβιραπίνη η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δις ημερησίως. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν την νεβιραπίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ριλπιβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Ριλπιβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης</i>		
Τενοφοβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Τενοφοβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αναστολείς Πρωτεάσης</i>		
Αταζαναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Το Tivicay δεν θα πρέπει να χορηγείται σε δόση μεγαλύτερη από 50 mg δύο φορές ημερησίως σε

	Αταζαναβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (αναστολή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	συνδυασμό με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.2) λόγω έλλειψης δεδομένων.
Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (αναστολή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Το Tivicay δεν θα πρέπει να χορηγείται σε δόση μεγαλύτερη από 50 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.2) λόγω έλλειψης δεδομένων.
Τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (TPV+RTV)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχωρηγείται με τιπραναβίρη/ριτοναβίρη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασιζόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη (FPV+RTV)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε περίπτωση που δεν υπάρχει αντοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί οι οποίοι δεν περιλαμβάνουν φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη
Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Άλλοι Αντι-υικοί παράγοντες		
Δακλατασβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Δακλατασβίρη ↔	Η δακλατασβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η ντολουτεγκραβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της δακλατασβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Άλλοι παράγοντες		
<i>Αναστολέας διαύλων καλίου</i>		
Φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη)	Φαμπριδίνη ↑	Η συγχωρήγηση της ντολουτεγκραβίρης δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σπασμούς λόγω αυξημένης συγκέντρωσης της φαμπριδίνης στο πλάσμα μέσω αναστολής του μεταφορέα OCT2, η συγχωρήγηση δεν έχει μελετηθεί. Η συγχωρήγηση φαμπριδίνης με ντολουτεγκραβίρη αντενδείκνυται.

<i>Αντιεπιληπτικά</i>		
Καρβαμαζεπίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με καρβαμαζεπίνη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασιζόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί παράγοντες αντί της καρβαμαζεπίνης όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με αντοχή σε INI.
Οξκαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασιζόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με αντοχή σε INI.
<i>Αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών</i>		
Κετοконаζόλη Φλουконаζόλη Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Βάσει στοιχείων από άλλους αναστολείς του CYP3A4, δεν αναμένεται αξιοσημείωτη αύξηση.
<i>Φυτικά προϊόντα</i>		
Υπερικόν το διάτρητο (St John's Wort)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με υπερικόν το διάτρητο. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασιζόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν υπερικόν το διάτρητο όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με αντοχή σε INI.
<i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i>		
Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο πρέπει να λαμβάνονται σε επαρκώς διαφορετικό χρόνο από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα ασβεστίου	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες πρέπει να λαμβάνονται σε επαρκώς διαφορετικό χρόνο από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα σιδήρου	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	

	(Σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	
Πολυβιταμίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιδιαβητικά</i>		
Μετφορμίνη	Μετφορμίνη ↑ Όταν συγχορηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως: Μετφορμίνη AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Όταν συγχορηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg δύο φορές ημερησίως: Μετφορμίνη AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχορήγησης ντολουτεγκραβίρης με μετφορμίνη, προκειμένου να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά τη συγχορήγηση με ντολουτεγκραβίρη, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης της μετφορμίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Αντιμυκοβακτηριακά</i>		
Ριφαμπικίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρη για ενήλικες είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη επί απουσίας αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασιζόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ριφαμπουτίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Λαμβανόμενα από το στόμα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και Norelgestromin (NGMN)	Ντολουτεγκραβίρη ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε φαρμακοδυναμική επίδραση στην Ωχρινोटρόπο Ορμόνη (LH), την Ωοθυλακιοτρόπο Ορμόνη (FSH) και την προγεστερόνη. Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με τη ντολουτεγκραβίρη.
<i>Αναλγητικά</i>		

Μεθαδόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ Μεθαδόνη ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Για κανένα παράγοντα δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
----------	--	--

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να υποβάλλονται σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με Juluca. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν Tivicay πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Από τα προκαταρκτικά δεδομένα μιας μελέτης παρατήρησης προκύπτει αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (0,9%) σε μητέρες που εκτέθηκαν σε ντολουτεγκραβίρη κατά τη σύλληψη σε σύγκριση με μητέρες που εκτέθηκαν σε σχήματα που δεν περιείχαν ντολουτεγκραβίρη (0,1%).

Η συχνότητα εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων (0,05-0,1%). Δεδομένου ότι οι ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα προκύπτουν τις πρώτες 4 εβδομάδες της ανάπτυξης του εμβρύου (τη στιγμή που σφραγίζονται οι νευρικοί σωλήνες), αυτός ο πιθανός κίνδυνος αφορά γυναίκες που εκτίθενται στην ντολουτεγκραβίρη κατά τη σύλληψη και κατά τα πρώτα στάδια της κύησης. Λόγω του πιθανού κινδύνου ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα, η ντολουτεγκραβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της κύησης, εκτός και αν δεν υπάρχει άλλη εναλλακτική.

Περισσότερα από 1.000 αποτελέσματα έκθεσης στη ντολουτεγκραβίρη, εγκύων κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο καταδεικνύουν μη ύπαρξη αυξημένου κινδύνου δυσμορφιών ή αρνητικών επιδράσεων στο έμβρυο/νεογνό. Ωστόσο, δεδομένου ότι είναι άγνωστος ο μηχανισμός με τον οποίο η ντολουτεγκραβίρη επηρεάζει την εγκυμοσύνη στον άνθρωπο, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια της χρήσης της κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου.

Σε μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα με τη ντολουτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (βλέπε παράγραφο 5.3). Αποδείχτηκε ότι η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα στα ζώα.

Σε μελέτες για την τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα σε ζώα, δεν εντοπίστηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα (βλέπε παράγραφο 5.3). Αποδείχτηκε ότι η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα στα ζώα.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο γάλα. Σε θηλάζοντες αρουραίους που έλαβαν εφάπαξ από του στόματος δόση των 50 mg/kg την 10η ημέρα μετά τον τοκετό, η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύθηκε στο γάλα σε συγκεντρώσεις κατά κανόνα υψηλότερες από αυτές στο αίμα. Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μην θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της ντολουτεγκραβίρης στην ανδρική ή γυναικεία γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ντολουτεγκραβίρη. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ντολουτεγκραβίρης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε σε έναν μεμονωμένο ασθενή ήταν αντίδραση υπερευαισθησίας που περιελάμβανε εξάνθημα και σοβαρές επιδράσεις στο ήπαρ (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στη θεραπεία ήταν ναυτία (13%), διάρροια (18%) και κεφαλαλγία (13%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη ντολουτεγκραβίρη παρατίθενται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$) έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 3 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4)
	Όχι συχνές	Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης (βλέπε παράγραφο 4.4)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Αϋπνία
	Συχνές	Ανώμαλα όνειρα
	Συχνές	Κατάθλιψη
	Συχνές	Άγχος
	Όχι συχνές	Ιδεασμός αυτοκτονίας*, απόπειρα αυτοκτονίας* *ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία
	Πολύ συχνές	Διάρροια
	Συχνές	Έμετος
	Συχνές	Μετεωρισμός
	Συχνές	Άλγος άνω κοιλιακής χώρας
	Συχνές	Κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Κοιλιακή δυσφορία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Όχι συχνές	Ηπατίτιδα
	Σπάνιες	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
	Συχνές	Κνησμός
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Αρθραλγία
	Όχι συχνές	Μυαλγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)
	Συχνές	Αυξήσεις κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK)

** βλέπε παρακάτω «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού εμφανίστηκαν εντός της πρώτης εβδομάδας θεραπείας με τη ντολουτεγκραβίρη και παρέμειναν σταθερές για 48 εβδομάδες. Μέση μεταβολή 9,96 μmol/L από την τιμή αναφοράς παρατηρήθηκε μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ήταν συγκρίσιμες στα διάφορα συγχρηγούμενα σχήματα βάσης. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι δεν αντικατοπτρίζουν μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Στις μελέτες Φάσης III επετράπη η ένταξη ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C υπό την προϋπόθεση ότι οι τιμές αναφοράς των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων δεν υπερέβαιναν το πενταπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN). Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας των ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν υψηλότερα στην υποομάδα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C για όλες τις θεραπευτικές ομάδες. Αυξήσεις στις ηπατικές

βιοχημικές παραμέτρους που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη, ιδιαίτερα σε εκείνους των οποίων η θεραπεία κατά της ηπατίτιδας Β αποσύρθηκε (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί μια φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικές ή υπολειμματικές ευκαιριακές λοιμώξεις. Αυτοάνοσες διαταραχές (όπως η νόσος Graves και η αυτοάνοση ηπατίτιδα) έχουν επίσης αναφερθεί, ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνιση τους ποικίλλει περισσότερο και μπορεί να εμφανισθούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Μεταβολικές παράμετροι

Το σωματικό βάρος και τα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα ενδέχεται να αυξηθούν κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg), δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών πέραν εκείνων που παρατηρήθηκαν στον ενήλικο πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs (για την Κύπρο).

4.9 Υπερδοσολογία

Επί του παρόντος υπάρχει περιορισμένη εμπειρία όσον αφορά την υπερδοσολογία από ντολουτεγκραβίρη.

Η περιορισμένη εμπειρία με μεμονωμένες υψηλότερες δόσεις (έως 250 mg σε υγιή άτομα) δεν κατέδειξε συγκεκριμένα συμπτώματα ή σημεία, πέραν από αυτά που αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η περαιτέρω αντιμετώπιση θα πρέπει να βασίζεται στις κλινικές ενδείξεις ή στις συστάσεις του εθνικού κέντρου δηλητηριάσεων, εφόσον υπάρχουν. Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από ντολουτεγκραβίρη. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση. Καθώς η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε υψηλό βαθμό σε πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν θεωρείται πιθανό να απομακρυνθεί σε σημαντικό βαθμό με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, άλλα αντι-ικά, κωδικός ATC: J05AX12

Μηχανισμός δράσης

Η ντολουτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στη ενεργό θέση της ιντεγκράσης και παρεμπόδισης του σταδίου μεταφοράς του κλώνου κατά την ενσωμάτωση του ρετροϊκού Δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) που είναι απαραίτητο για τον κύκλο αντιγραφής του HIV.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η IC50 για τη ντολουτεγκραβίρη σε εργαστηριακά στελέχη με τη χρήση PBMC ήταν 0,5 nM, και κατά τη χρήση κυττάρων MT-4 κυμαινόταν από 0,7-2 nM. Παρόμοιες IC50 παρατηρήθηκαν για κλινικά απομονωθέντα στελέχη χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των υποτύπων. Σε μία σειρά 24 απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G και της ομάδας O, η μέση τιμή της IC50 ήταν 0,2 nM (εύρος 0,02-2,14). Η μέση IC50 για 3 απομονωθέντα στελέχη HIV-2 ήταν 0,18 nM (εύρος 0,09-0,61).

Αντι-ική δράση σε συνδυασμό με άλλους αντι-ικούς παράγοντες

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με τη ντολουτεγκραβίρη και άλλα αντιρετροϊκά που ελέγχθησαν: σταβουδίνη, αβακαβίρη, εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, λοπιναβίρη, αμπρεναβίρη, ενφουβιρίδη, μαραβιρόκη και ραλτεγκραβίρη. Επιπροσθέτως, δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις για τη ντολουτεγκραβίρη και την αδεφοβίρη, και η ριμπαβιρίνη δεν είχε εμφανή επίδραση στη δράση της ντολουτεγκραβίρης.

Επίδραση του ανθρώπινου ορού

Σε 100% ανθρώπινο ορό, παρατηρήθηκε κατά 75 φορές μέση μεταβολή της πρωτεϊνικής μετατροπής, με αποτέλεσμα η προσαρμοσμένη για την πρωτεΐνη IC90 να είναι 0,064 µg/mL.

Αντοχή

Αντοχή in vitro

Η διαδοχική διέλευση χρησιμοποιείται για τη μελέτη της εξέλιξης της αντοχής *in vitro*. Όταν έγινε χρήση του εργαστηριακού στελέχους HIV-1 III_B σε διέλευση διάρκειας 112 ημερών, οι επιλεγμένες μεταλλάξεις εμφανίστηκαν αργά, με αντικαταστάσεις στις θέσεις S153Y και F, και είχαν σαν αποτέλεσμα, κατά μέγιστο, τον υποτετραπλασιασμό της ευαισθησίας (εύρος FC 2-4). Οι μεταλλάξεις αυτές δεν επιλέχθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη στις κλινικές μελέτες. Κατά τη χρήση του στελέχους NL432, οι μεταλλάξεις που επιλέχθηκαν ήταν οι E92Q (FC 3) και G193E (επίσης FC 3). Η μετάλλαξη E92Q έχει επιλεχτεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (αναφέρεται ως δευτερογενής μετάλλαξη για τη ντολουτεγκραβίρη).

Σε περαιτέρω πειράματα επιλογής με χρήση κλινικών απομονωθέντων στελεχών του υποτύπου B, παρατηρήθηκε η μετάλλαξη R263K και στα πέντε απομονωθέντα στελέχη (μετά από 20 εβδομάδες και μετέπειτα). Για τα απομονωθέντα στελέχη υποτύπων C (n=2) και A/G (n=2) επιλέχθηκαν η αντικατάσταση στο γονίδιο της ιντεγκράσης R263K σε ένα απομονωθέν στέλεχος και η G118R σε δύο απομονωθέντα στελέχη. Στο κλινικό πρόγραμμα, η R263K αναφέρθηκε σε δύο μεμονωμένους ασθενείς με υποτύπους B και C που είχαν λάβει στο παρελθόν ART αλλά όχι INI, ωστόσο χωρίς επιδράσεις στην ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη *in vitro*. Η G118R μειώνει την ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη σε ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις (FC 10), αλλά δεν ανιχνεύθηκε σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη στο πρόγραμμα Φάσης III.

Οι πρωτογενείς μεταλλάξεις για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q και T66I) δεν επηρεάζουν την ευαισθησία *in vitro* της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένες μεταλλάξεις. Όταν οι μεταλλάξεις που αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις που σχετίζονται με τους αναστολείς της ιντεγκράσης (για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη) προστίθενται σε αυτές τις πρωτογενείς μεταλλάξεις σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις, η ευαισθησία της ντολουτεγκραβίρης παραμένει αμετάβλητη (FC <2 έναντι του ιού φυσικού τύπου), εκτός από την περίπτωση των μεταλλάξεων Q148, όπου μια FC της τάξεως του 5-10 ή μεγαλύτερη παρατηρείται με τους συνδυασμούς ορισμένων δευτερογενών μεταλλάξεων. Η επίδραση των μεταλλάξεων Q148 (H/R/K) επαληθεύτηκε επίσης σε πειράματα διέλευσης με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις. Σε

πειράματα διαδοχικής διέλευσης με στέλεχος NL432, ξεκινώντας με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις που υποκρύπτουν N155H ή E92Q, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω επιλογή αντοχής (FC αμετάβλητη περίπου 1). Αντίθετα, ξεκινώντας με μεταλλαγμένους ιούς που υποκρύπτουν την μετάλλαξη Q148H (FC 1), παρατηρήθηκαν διάφορες δευτερογενείς μεταλλάξεις με επακόλουθη αύξηση των τιμών FC >10.

Δεν έχει καθοριστεί ένα κλινικά σημαντικό όριο φαινοτυπικής αντοχής (FC έναντι ιού φυσικού τύπου). Η γονοτυπική αντοχή ήταν καλύτερος προγνωστικός παράγοντας για το αποτέλεσμα.

Επτακόσια πέντε απομονωθέντα στελέχη ανθεκτικά στη ραλτεγκραβίρη από ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ραλτεγκραβίρη στο παρελθόν αναλύθηκαν ως προς την ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη έχει FC μικρότερη ή ίση με 10 έναντι του 94% των 705 κλινικά απομονωθέντων στελεχών.

Αντοχή in vivo

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης IIb και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των ιντεγκρασών ή των NRTI (n=1.118, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων). Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + λαμιβουδίνη στις μελέτες GEMINI έως την εβδομάδα 48 (n=716), δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των ιντεγκρασών ή των νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTI).

Σε ασθενείς με αποτυχία σε θεραπείες στο παρελθόν αλλά πρωτοθεραπευόμενους με την κατηγορία των ιντεγκρασών (μελέτη SAILING), παρατηρήθηκαν αντικαταστάσεις σχετιζόμενες με αναστολείς ιντεγκράσης σε 4/354 ασθενείς (περίοδος παρακολούθησης διάρκειας 48 εβδομάδων) που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη το οποίο χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα (BR) επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους τέσσερις ασθενείς, δύο εμφάνισαν μία μοναδική αντικατάσταση ιντεγκράσης R263K με μέγιστη FC της τάξεως του 1,93, ένας ασθενής παρουσίασε πολυμορφική αντικατάσταση ιντεγκράσης V151V/I με μέγιστη FC της τάξεως του 0,92, και ένας ασθενής είχε προϋπάρχουσες μεταλλάξεις ιντεγκράσης και θεωρείται ότι είτε είχε λάβει θεραπεία στο παρελθόν με ιντεγκράση είτε είχε προσβληθεί από ανθεκτικό στην ιντεγκράση ιό μέσω μετάδοσης. Η μετάλλαξη R263K είχε επίσης επιλεχτεί *in vitro* (βλέπε ανωτέρω).

Σε περιπτώσεις παρουσίας αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών (μελέτη VIKING-3) οι ακόλουθες μεταλλάξεις επιλέχθηκαν σε 32 ασθενείς με οριζόμενη από το πρωτόκολλο ιολογική αποτυχία (PDVF) έως την Εβδομάδα 24 και με ζεύγη γονοτύπων (όλοι αντιμετωπίστηκαν με ντολουτεγκραβίρη 50 mg δις ημερησίως + βελτιστοποιημένους βασικούς παράγοντες): 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), και N155H (n=1) και E157E/Q (n=1). Η ανάδειξη αντοχής στην ιντεγκράση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τυπικά εμφανίστηκε σε ασθενείς με ιστορικό μετάλλαξης Q148 (αρχική ή ιστορική). Πέντε επιπλέον ασθενείς παρουσίασαν PDVF μεταξύ των εβδομάδων 24 και 48, και 2 εκ των 5 είχαν οφειλόμενες στη θεραπεία μεταλλάξεις. Οι οφειλόμενες στη θεραπεία μεταλλάξεις ή οι συνδυασμοί μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν ήταν οι L74I (n=1) και N155H (n=2).

Η μελέτη VIKING-4 εξέτασε τη ντολουτεγκραβίρη (σε συνδυασμό με βελτιστοποιημένη βασική θεραπεία) σε 30 άτομα με πρωτογενή γονοτυπική αντοχή σε INI κατά την Προκαταρκτική Αξιολόγηση. Οι μεταλλάξεις που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν σε συμφωνία με εκείνες που παρατηρήθηκαν στη μελέτη VIKING-3.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στο διάστημα QTc, με δόσεις που υπερβαίνουν την κλινική δόση κατά περίπου τρεις φορές.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ασθενείς που δεν έχουν θεραπευτεί στο παρελθόν

Η αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων των 96 εβδομάδων από δύο τυχαιοποιημένες, διεθνείς, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες SPRING-2 (ING113086) και SINGLE (ING114467). Χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον δεδομένα 96 εβδομάδων από την ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη FLAMINGO (ING114915) και επιπρόσθετα δεδομένα από την φάση της ανοικτής επισήμανσης μελέτη SINGLE στις 144 εβδομάδες. Η αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης σε συνδυασμό με λαμβουδίνη σε ενήλικες υποστηρίζεται από τα δεδομένα του κύριου καταληκτικού σημείου στις 48 εβδομάδες των δύο παρόμοιων, διάρκειας 148 εβδομάδων, τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών, διπλά τυφλών μελετών μη κατωτερότητας GEMINI-1 (204861) και GEMINI-2 (205543).

Στη μελέτη SPRING-2, 822 ενήλικες τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση είτε ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως είτε ραλτεγκραβίρης (RAL) 400 mg δις ημερησίως. Και τα δύο χορηγήθηκαν είτε με ABC/3TC είτε με TDF/FTC. Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 36 έτη, το 14% ήταν γυναίκες, το 15% των ασθενών δεν ήταν λευκοί, το 11% είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C και το 2% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Τα χαρακτηριστικά αυτά ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων.

Στη μελέτη SINGLE, 833 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως με συνδυασμό σταθερής δόσης αβακαβίρης-λαμβουδίνης (DTG + ABC/3TC) ή συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιρένζης-τενοφοβίρης-εμτρισιταβίνης (EFV/TDF/FTC). Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 35 έτη, το 16% ήταν γυναίκες, το 32% των ασθενών δεν ήταν λευκοί, το 7% είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C και το 4% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Τα χαρακτηριστικά αυτά ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων.

Στον Πίνακα 4 παρατίθενται το κύριο καταληκτικό σημείο και άλλες εκβάσεις της εβδομάδας 48 (συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές συμμεταβλητές αναφοράς) για τις μελέτες SPRING-2 και SINGLE.

Πίνακας 4 Ανταπόκριση στις μελέτες SPRING-2 και SINGLE στις 48 Εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot, <50 αντίγραφα/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Ντολουτεγκραβίρη 50 mg Άπαξ Ημερησίως + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg Δις Ημερησίως + 2 NRTI N=411	Ντολουτεγκραβίρη 50 mg + ABC/3TC Άπαξ Ημερησίως N=414	EFV/TDF/FTC Άπαξ Ημερησίως N=419
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	88%	85%	88%	81%
Διαφορά της θεραπείας*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL βάσει συμμεταβλητών αναφοράς				
Αρχικό επίπεδο Ιικού Φορτίου (αντίγραφα/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%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 έως <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%)
Βασική θεραπεία NRTI				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A

TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Φύλο				
Άνδρας	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Γυναίκα	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Φυλή				
Λευκοί	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Αφρικανοαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλοι	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Ηλικία (έτη)				
<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%)
Διάμεση μεταβολή των CD4 από την έναρξη της μελέτης	230	230	246‡	187‡
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. † Περιλαμβάνονται ασθενείς που άλλαξαν κατηγορία BR ή άλλαξαν σε BR που δεν επιτρεπόταν από το πρωτόκολλο ή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας πριν την Εβδομάδα 48 (μόνο για τη μελέτη SPRING-2), ασθενείς που διέκοψαν πριν την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα στο χρονικό περιθώριο των 48 εβδομάδων. ‡ Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά της θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική (p<0,001)</p>				

Την εβδομάδα 48, η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν κατώτερη της ραλτεγκραβίρης στη μελέτη SPRING-2, ενώ στη μελέτη SINGLE, ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης + ABC/3TC ήταν ανώτερος του συνδυασμού εφαιβιρένζης/TDF/FTC (p=0,003), όπως φαίνεται στον πίνακα 4 παραπάνω. Στη μελέτη SINGLE, ο διάμεσος χρόνος έως την ιολογική καταστολή ήταν βραχύτερος στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (28 έναντι 84 ημερών, (p<0,0001, ανάλυση προκαθορισμένη και προσαρμοσμένη ως προς την πολλαπλότητα).

Την εβδομάδα 96, τα αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με αυτά που παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 48. Στη μελέτη SPRING-2, η ντολουτεγκραβίρη εξακολουθούσε να μην είναι κατώτερη της ραλτεγκραβίρης (ιολογική καταστολή στο 81% έναντι του 76% των ασθενών), και με διάμεση μεταβολή στον αριθμό των CD4 κυττάρων της τάξεως των 276 έναντι των 264 κυττάρων/mm³, αντίστοιχα. Στη μελέτη SINGLE, ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης + ABC/3TC εξακολουθούσε να είναι ανώτερος του συνδυασμού EFV/TDF/FTC (ιολογική καταστολή στο 80% έναντι του 72%, διαφορά θεραπείας 8,0% (2,3, 13,8), p=0,006, και με προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στον αριθμό των CD4 κυττάρων της τάξεως των 325 έναντι των 281 κυττάρων/mm³, αντίστοιχα. Στις 144 εβδομάδες στη φάση ανοικτής επισήμανσης της μελέτης SINGLE, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε, ο βραχίονας ντολουτεγκραβίρη + ABC/3TC (71%) ήταν ανώτερος από τον βραχίονα EFV/TDF/FTC (63%), η διαφορά της θεραπείας ήταν 8,3% (2,0, 14,6).

Στη μελέτη FLAMINGO (ING114915), μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη, 484 ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με αντιρετροϊκά φάρμακα, έλαβαν μία δόση είτε ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως (n=242) είτε συνδυασμού darunavir/ριτοναβίρης (DRV/r) 800 mg/100 mg άπαξ ημερησίως (n=242). Και τα δύο χορηγήθηκαν είτε με ABC/3TC είτε με TDF/FTC. Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 34 έτη, το 15% ήταν γυναίκες, το 28% των ασθενών δεν ήταν λευκοί, το 10% είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C και το 3% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Τα χαρακτηριστικά αυτά ήταν παρόμοια μεταξύ των θεραπευτικών ομάδων. Η ιολογική καταστολή (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης (90%) ήταν ανώτερη από αυτή της ομάδας DRV/r (83%) στις 48 εβδομάδες. Η προσαρμοσμένη διαφορά στην αναλογία και στο CI 95% ήταν 7,1% (0,9, 13,2), p=0,025. Στις 96 εβδομάδες, η ιολογική καταστολή στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης (80%) ήταν ανώτερη από αυτή της ομάδας DRV/r (68%), (προσαρμοσμένη διαφορά στη θεραπεία [DTG-(DRV+RTV)]: 12,4%; 95% CI: [4,7, 20,2]).

Στις παρόμοιες, διάρκειας 148 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες GEMINI-1 (204861) και GEMINI-2 (205543), 1.433 ενήλικες συμμετέχοντες με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει στο

παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σχήμα δύο φαρμάκων με ντολουτέγκραβιρη 50 mg και λαμβουδίνη 300 mg μία φορά την ημέρα, είτε σε σχήμα τριών φαρμάκων με ντολουτέγκραβιρη 50 mg μία φορά την ημέρα και σταθερή δόση TDF/FTC. Οι ασθενείς εντάχθηκαν με HIV-1 RNA πλάσματος στην προκαταρκτική αξιολόγηση 1.000 αντίγραφα/mL έως ≤ 500.000 αντίγραφα/mL. Κατά την έναρξη, στη συγκεντρωτική ανάλυση των δύο μελετών, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 33 έτη, το 15% ήταν γυναίκες, το 32% ήταν μη λευκής φυλής, το 6% είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C και το 9% ήταν Σταδίου 3 κατά CDC. Περίπου ένα τρίτο των ασθενών είχαν λοίμωξη από HIV υποτύπου εκτός του B. Τα χαρακτηριστικά αυτά ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Η ιολογική καταστολή (HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL) στην ομάδα της ντολουτέγκραβιρης με λαμβουδίνη ήταν μη κατώτερη από ότι στην ομάδα της ντολουτέγκραβιρης με TDF/FTC στις 48 εβδομάδες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5. Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης ήταν σε συμφωνία με εκείνα των επιμέρους μελετών, στις οποίες το κύριο καταληκτικό σημείο (διαφορά στην αναλογία HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/mL την εβδομάδα 48 με βάση τον αλγόριθμο Snapshot). Η προσαρμοσμένη διαφορά ήταν -2,6% (95% CI, -6,7, 1,5) για τη μελέτη GEMINI-1 και -0,7% (95% CI, -4,3, 2,9) για τη μελέτη GEMINI-2 με προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 10%.

Πίνακας 5 Ανταπόκριση (< 50 αντίγραφα/ml, snapshot) στις μελέτες GEMINI 1 + 2, συγκεντρωτικά δεδομένα.

	DTG + 3TC (N=716) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Όλοι οι ασθενείς	655/716 (91)	669/717 (93)
	προσαρμοσμένη διαφορά -1,7% (CI 95 -4,4, 1,1) ^a	
Βάσει HIV-1 RNA στην έναρξη		
≤ 100.000 αντίγραφα/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
> 100.000 αντίγραφα/mL	129/140 (92)	138/150 (92)
Βάσει CD4+		
≤ 200 κύτταρα/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 κύτταρα/ mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Ανά υποτύπο HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Μη B	231/249 (93)	217/229 (95)
Ιολογική διαφυγή έως την εβδομάδα 48 ^b		
	6 (< 1)	4 (< 1)
Μέση μεταβολή στον αριθμό των CD4 από την έναρξη έως την Εβδομάδα 48, κύτταρα/ mm ³	224	217
^a προσαρμογή με βάση τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη: HIV-1 RNA πλάσματος (≤ 100.000 αντίγραφα/mL έναντι. > 100.000 αντιγράφων/mL) και αριθμός CD4+ κυττάρων (≤ 200 κύτταρα/mm ³ έναντι > 200 κυττάρων/mm ³).		
^b Επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 200 αντίγραφα/mL μετά από προηγούμενη επιβεβαιωμένη καταστολή σε επίπεδα < 200 αντίγραφα/mL.		

Αντοχή οφειλόμενη στη θεραπεία σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με αποτυχία στη θεραπεία
Στη διάρκεια των 96 εβδομάδων θεραπείας στη μελέτη SPRING-2 και στη μελέτη FLAMINGO και σε 144 εβδομάδες στη μελέτη SINGLE στα σκέλη που περιείχαν ντολουτεγκραβιρη, δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις οφειλόμενης στη θεραπεία πρωτογενούς αντοχής στην κατηγορία των αναστολέων ιντεγκράσης ή των NRTI. Στα σκέλη που περιείχαν φάρμακο σύγκρισης, παρατηρήθηκε η ίδια απουσία οφειλόμενης στη θεραπεία αντοχής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη στη μελέτη FLAMINGO. Στη μελέτη SPRING-2, τέσσερις ασθενείς στο σκέλος της ραλτεγκραβιρης απέτυχαν στη θεραπεία με εμφάνιση μειζόνων μεταλλάξεων NRTI, ενώ ένας ασθενής εμφάνισε αντοχή στη ραλτεγκραβίρη. Στη μελέτη SINGLE, έξι ασθενείς στο σκέλος EFV/TDF/FTC απέτυχαν στη θεραπεία με εμφάνιση μεταλλάξεων σχετιζόμενων με αντοχή NNRTI, ενώ ένας εμφάνισε μείζονα μετάλλαξη NRTI.

Έως τις 48 εβδομάδες στις μελέτες GEMINI-1 και GEMINI-2 δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις εμφάνισης αντοχής στην κατηγορίες των ντεγκρασών ή των NRTI στο σκέλος DTG+3TC ή στο σκέλος σύγκρισης DTG+ TDF/FTC.

Ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία στη θεραπεία, οι οποίοι δεν έχουν εκτεθεί στην κατηγορία των αναστολέων ντεγκράσης

Στη διεθνή, πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη SAILING (ING111762), 719 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν αντιμετωπιστεί στο παρελθόν με αντιρετροϊκή θεραπεία (ART), τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως είτε ραλτεγκραβίρη 400 mg δις ημερησίως με βασικό θεραπευτικό σχήμα επιλεγμένο από τον ερευνητή που αποτελείτο από έως 2 παράγοντες (συμπεριλαμβανομένου τουλάχιστον ενός πλήρως δραστικού παράγοντα). Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 43 έτη, το 32% ήταν γυναίκες, το 50% δεν ήταν λευκοί, το 16% είχαν συλλοίμωξη από ηπατίτιδα Β και/ή C και το 46% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Όλοι οι ασθενείς είχαν αντοχή τουλάχιστον σε δύο κατηγορίες ART και το 49% των ασθενών είχαν αντοχή σε τουλάχιστον 3 κατηγορίες ART κατά την έναρξη της μελέτης.

Στον Πίνακα 6 παρατίθενται οι εκβάσεις της Εβδομάδας 48 (συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές συμμεταβλητές αναφοράς) για τη μελέτη SAILING.

Πίνακας 6 Ανταπόκριση στη μελέτη SAILING στις 48 Εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot, <50 αντίγραφα/mL)

	Ντολουτεγκραβίρη 50 mg Άπαξ Ημερησίως + BR N=354§	RAL 400 mg Δις Ημερησίως + BR N=361§
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	71%	64%
Προσαρμοσμένη διαφορά της θεραπείας‡	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση	20%	28%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL βάσει συμμεταβλητών αναφοράς		
Αρχικό επίπεδο Ιικού Φορτίου (αντίγραφα/mL)		
≤50.000 αντίγραφα/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50.000 αντίγραφα/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 έως <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 έως <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Βασικό Θεραπευτικό Σχήμα		
Βαθμολογία Γονοτυπικής Ευαισθησίας* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Βαθμολογία Γονοτυπικής Ευαισθησίας* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Χρήση DRV στο βασικό θεραπευτικό σχήμα		
Χωρίς χρήση DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Χρήση DRV παρουσία πρωτογενών μεταλλάξεων PI	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Χρήση DRV χωρίς παρουσία πρωτογενών μεταλλάξεων PI	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Φύλο		
Ανδρας	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Γυναίκα	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Φυλή		
Λευκοί	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Αφροαμερικανού/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλοι	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Ηλικία (έτη)		

<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Υπότυπος HIV		
Υπότυπος B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Υπότυπος C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Άλλο†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Μέση αύξηση των κυττάρων CD4+ T (κύτταρα/mm ³)	162	153
‡ Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. § 4 ασθενείς εξαιρέθηκαν από την ανάλυση αποτελεσματικότητας λόγω αξιοπιστίας δεδομένων σε ένα κέντρο της μελέτης *Η Βαθμολογία Γονοτυπικής Ευαισθησίας (GSS) ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός ART σε BR στον οποίο το απομονωθέν στέλεχος του ασθενούς παρουσίασε ευαισθησία κατά την έναρξη της μελέτης βάσει δοκιμασιών γονοτυπικής αντοχής. †Στους λοιπούς υποτύπους συμπεριλαμβάνονται: Συνδυασμός υποτύπων (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), όλοι οι άλλοι <10.		

Στη μελέτη SAILING, η ιολογική καταστολή (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) στο σκέλος του Tivicay (71%) ήταν στατιστικά ανώτερη του σκέλους της ραλτεγκραβίρης (64%), την Εβδομάδα 48 (p=0,03).

Στατιστικά λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν Tivicay (4/354, 1%) απέτυχαν στη θεραπεία με οφειλόμενη στη θεραπεία αντοχή στην ιντεγκράση σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν ραλτεγκραβίρη (17/361, 5%) (p=0,003) (για λεπτομέρειες ανατρέξτε ανωτέρω στην παράγραφο «Αντοχή *in vivo*»).

Ασθενείς με αποτυχία σε προηγούμενη θεραπεία που περιλάμβανε αναστολέα ιντεγκράσης (και αντοχή στην κατηγορία των αναστολέων ιντεγκράσης)

Στην πολυκεντρική, ανοικτή, μονήρους σκέλους μελέτη VIKING-3 (ING112574), ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει ART στο παρελθόν με ιολογική αποτυχία και τρέχουσα ή παλαιότερη ένδειξη αντοχής στη ραλτεγκραβίρη και/ή την ελβιτεγκραβίρη έλαβαν Tivicay 50 mg δις ημερησίως μαζί με το τρέχον αποτυγχάνον βασικό θεραπευτικό σχήμα για 7 ημέρες, αλλά με βελτιστοποιημένη βασική ART μετά την Ημέρα 8. Στη μελέτη εντάχθηκαν 183 ασθενείς, 133 με αντοχή σε INI κατά την Προκαταρκτική Αξιολόγηση και 50 ασθενείς με ιστορική μόνο (και όχι στην Προκαταρκτική Αξιολόγηση) ένδειξη αντοχής. Η ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη αποτελούσε μέρος του παρόντος αποτυχημένου θεραπευτικού σχήματος σε 98/183 ασθενείς (στους άλλους αποτελούσε μέρος των θεραπειών που είχαν αποτύχει στο παρελθόν). Κατά την έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν τα 48 έτη, το 23% ήταν γυναίκες, το 29% δεν ήταν λευκοί και το 20% είχαν συλλοίμωξη από ηπατίτιδα B και/ή C. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός των CD4+ ήταν 140 κύτταρα/mm³, η διάμεση διάρκεια της προηγούμενης ART ήταν 14 έτη και το 56% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Οι ασθενείς είχαν αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες ART κατά την έναρξη της μελέτης: Το 79% είχαν ≥2 NRTI, το 75% ≥1 NNRTI, και το 71% ≥2 μείζονες μεταλλάξεις PI. Το 62% είχε μη-R5 ιό.

Η μέση μεταβολή του HIV RNA από την έναρξη της μελέτης την ημέρα 8 (κύριο καταληκτικό σημείο) ήταν -1,4log₁₀ αντίγραφα/mL (95% CI -1,3 – -1,5log₁₀, p<0,001). Η ανταπόκριση συσχετίστηκε με την αρχική οδό μετάλλαξης INI, όπως φαίνεται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Ιολογική ανταπόκριση (ημέρα 8) μετά από 7 ημέρες λειτουργικής μονοθεραπείας σε ασθενείς με RAL/EVG ως μέρος τού τρέχοντος αποτυχημένου θεραπευτικού σχήματος, μελέτη VIKING 3

Παράμετροι κατά την έναρξη της μελέτης	DTG 50 mg BID N=88*		
	n	Μέση τιμή (SD) HIV-1 RNA log ₁₀ c/mL στο Πλάσμα	Διάμεσος
Ομάδα με μετάλλαξη προερχόμενη από IN κατά την Έναρξη της μελέτης που συνεχίζουν RAL/EVG			
Πρωτογενής μετάλλαξη εκτός Q148H/K/R ^α	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 δευτερογενής μετάλλαξη ^β	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+≥2 δευτερογενείς μεταλλάξεις ^β	14	-0,75 (0,84)	-0,45

* Από τους 98 ασθενείς που λάμβαναν RAL/EVG ως μέρος του τρέχοντος αποτυχημένου δοσολογικού σχήματος, οι 88 είχαν ανιχνεύσιμες πρωτογενείς μεταλλάξεις INI κατά την έναρξη της μελέτης και μέτρηση HIV-1 RNA στο πλάσμα την Ημέρα 8 προς αξιολόγηση
^α Συμπεριλαμβάνονται πρωτογενείς μεταλλάξεις αντοχής σε IN N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
^β Δευτερογενείς μεταλλάξεις από τις G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Στους ασθενείς στους οποίους δεν εντοπίστηκε πρωτογενής μετάλλαξη κατά την έναρξη της μελέτης (N=60) (δηλ. τα RAL/EVG δεν αποτελούσε μέρος της τρέχουσας θεραπείας που απέτυχε) παρατηρήθηκε μείωση του ικού φορτίου κατά 1,63 log₁₀ την ημέρα 8.

Μετά τη λειτουργική φάση μονοθεραπείας, οι ασθενείς είχαν την ευκαιρία επανα-βελτιστοποίησης του βασικού θεραπευτικού σχήματος, όταν ήταν δυνατό. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στο διάστημα των 24 εβδομάδων θεραπείας, 69% (126/183), γενικά διατηρήθηκε για 48 εβδομάδες με 116/183 (63%) ασθενείς με HIV-1 RNA <50 c/mL (ITT-E, Αλγόριθμος Snapshot). Κατά την εξαίρεση των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία όχι για λόγους αποτελεσματικότητας και των ασθενών με σημαντικές παρεκκλίσεις από το πρωτόκολλο (εσφαλαμμένη δόση ντολουτεγκραβίρης, λήψη μη επιτρεπόμενων συγχωρηγούμενων φαρμάκων), του επονομαζόμενου «πληθυσμού ιολογικής έκβασης (Virological Outcome, VO)», τα αντίστοιχα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 75% (120/161, εβδομάδα 24) και 69% (111/160, εβδομάδα 48).

Η ανταπόκριση ήταν χαμηλότερη στην περίπτωση παρουσίας της μετάλλαξης Q148 κατά την έναρξη της μελέτης, και ιδιαίτερα μαζί με την παρουσία ≥2 δευτερογενών μεταλλάξεων, Πίνακας 8. Η συνολική βαθμολογία ευαισθησίας (OSS) του βελτιστοποιημένου θεραπευτικού σχήματος (OBR) δεν σχετίστηκε με την ανταπόκριση την Εβδομάδα 24 ούτε με την ανταπόκριση την εβδομάδα 48.

Πίνακας 8 Ανταπόκριση με βάση την Αντοχή κατά την Έναρξη της Μελέτης, VIKING-3. Πληθυσμός VO (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL, αλγόριθμος Snapshot)

Ομάδα με μετάλλαξη προερχόμενη από IN	Εβδομάδα 24 (N=161)					Εβδομάδα 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Σύνολο	Σύνολο
Χωρίς πρωτογενή μετάλλαξη IN ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Πρωτογενής μετάλλαξη εκτός Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 δευτερογενή μετάλλαξη ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥2 δευτερογενείς μεταλλάξεις ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

¹ Μόνο ιστορική ή φαινοτυπική ένδειξη αντοχής INI.

² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

OSS: συνδυασμένη γονοτυπική και φαινοτυπική αντοχή (Monogram Biosciences Net Assessment)

Η διάμεση μεταβολή στον αριθμό των CD4+ T κυττάρων από την έναρξη της μελέτης για τη μελέτη VIKING-3 βάσει παρατηρούμενων δεδομένων ήταν 61 κύτταρα/mm³ την Εβδομάδα 24 και 110 κύτταρα/mm³ την Εβδομάδα 48.

Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη VIKING-4 (ING116529), 30 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 και με προηγούμενη εμπειρία με ART με πρωτογενή γονοτυπική αντοχή σε INI κατά την Προκαταρκτική Αξιολόγηση, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ντολουτεγκραβίρη 50 mg δις ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο μαζί με το τρέχον αποτυγχάνον θεραπευτικό σχήμα για 7 ημέρες ακολουθούμενη από μία ανοικτή φάση στην οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν ντολουτεγκραβίρη. Στην έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 49 έτη, το 20% ήταν γυναίκες, το 58% δεν ήταν λευκοί και το 23% είχαν συλλοίμωξη από ηπατίτιδα Β και/ή C. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός των CD4+ κυττάρων ήταν 160 κύτταρα/mm³, η διάμεση διάρκεια της προηγούμενης ART ήταν 13 έτη και το 63% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Οι συμμετέχοντες είχαν αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες ART κατά την έναρξη της μελέτης: το 80% είχαν ≥ 2 NRTI, το 73% ≥ 1 NNRTI και το 67% ≥ 2 μείζονες μεταλλάξεις PI. Το 83% είχαν μη-R5 ιό. Δεκαέξι από τους 30 συμμετέχοντες (53%) είχαν ιό που υποκρύπτει τη μετάλλαξη Q148 στην έναρξη της μελέτης. Το κύριο καταληκτικό σημείο την Ημέρα 8 έδειξε ότι η ντολουτεγκραβίρη 50 mg δις ημερησίως ήταν ανώτερο του εικονικού φαρμάκου, με μια προσαρμοσμένη μέση διαφορά θεραπείας όσο αφορά τη μεταβολή του HIV-1 RNA στο πλάσμα σε σύγκριση με την Έναρξη της μελέτης κατά $-1,2 \log_{10}$ αντίγραφα/mL (95% CI $-1,5 - -0,8 \log_{10}$ αντίγραφα/mL, $p < 0,001$). Οι ανταποκρίσεις την ημέρα 8 σε αυτή την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ήταν απολύτως σύμφωνες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στη μελέτη VIKING-3 (που δεν ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο), συμπεριλαμβανομένων των κατηγοριών αντοχής στην ιντεγκράση κατά την έναρξη της μελέτης. Την εβδομάδα 48, 12/30 (40%) συμμετέχοντες είχαν HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL (ITT-E, αλγόριθμος Snapshot).

Σε μία συνδυασμένη ανάλυση των μελετών VIKING-3 και VIKING-4 ($n=186$, πληθυσμός VO), η αναλογία των συμμετεχόντων με HIV RNA < 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 ήταν 123/186 (66%). Η αναλογία των συμμετεχόντων με HIV RNA < 50 αντίγραφα/mL ήταν 96/126 (76%) για τους ασθενείς χωρίς τη μετάλλαξη Q148, 22/41 (54%) για τους ασθενείς με τη μετάλλαξη Q148+1 δευτερογενή μετάλλαξη και 5/19 (26%) για τους ασθενείς με τη μετάλλαξη Q148+ ≥ 2 δευτερογενείς μεταλλάξεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη Φάσης I/II διάρκειας 48 εβδομάδων, (P1093/ING112578), αξιολογήθηκαν οι παράμετροι φαρμακοκινητικής, η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα του Tivicay σε συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 6 έως κάτω των 18 ετών) με λοίμωξη από HIV-1 με προηγούμενη λήψη θεραπείας, χωρίς προηγούμενη λήψη INI.

Τα άτομα κατηγοριοποιήθηκαν ανάλογα με την ηλικία και έλαβαν Tivicay (70 mg, ως 35 mg δις ημερησίως, $n=1$, 50 mg άπαξ ημερησίως, $n=5$, 35 mg άπαξ ημερησίως, $n=6$, 25 mg άπαξ ημερησίως, $n=8$ και 20 mg άπαξ ημερησίως, $n=3$) μαζί με OBR.

Πίνακας 9 Ιολογική (αλγόριθμος Snapshot) και ανοσολογική δράση της θεραπείας για συμμετέχοντες ηλικίας 6 ετών και άνω στην P1093

	TIVICAY ~1 mg/kg άπαξ ημερησίως + OBR	
	Ομάδα I (12 έως <18 ετών) (n=23)	Ομάδα ΠΑ (6 έως <12 ετών) (n=23)
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL στις 24 εβδομάδες, n (%)	16 (70%)	14 (61%)

HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL στις 48 εβδομάδες, n (%)	14 (61%)	-
HIV-1 RNA <400 αντίγραφα/mL στις 24 εβδομάδες, n (%)	19 (83%)	18 (78%)
HIV-1 RNA <400 αντίγραφα/mL στις 48 εβδομάδες, n (%)	17 (74%)	-
Μη ιολογική ανταπόκριση	6	3
Αριθμός κυττάρων CD4+		
Διάμεση μεταβολή από την έναρξη της μελέτης, κύτταρα/mm ³	84 ^α	209 ^β
Διάμεση ποσοστιαία μεταβολή από την έναρξη της μελέτης	5% ^α	8% ^β

^α Δεδομένα για τον αριθμό των κυττάρων CD4+ την Εβδομάδα 48 από 22 συμμετέχοντες

^β Δεδομένα για τον αριθμό των κυττάρων CD4+ την Εβδομάδα 24 από 21 συμμετέχοντες

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Tivicay σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 4 εβδομάδων έως κάτω των 6 ετών με λοίμωξη από HIV (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ντολουτεγκραβίρης μαζί με λαμβουδίνη ως σχήμα δύο φαρμάκων σε παιδιατρικούς ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης είναι παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με λοίμωξη από HIV. Η PK μεταβλητότητα της ντολουτεγκραβίρης είναι χαμηλή έως μέτρια. Στις μελέτες Φάσης I σε υγιή άτομα, το CVb% μεταξύ των ατόμων για την AUC και τη C_{max} κυμαινόταν από ~20 έως 40% και το C_t από 30 έως 65% σε όλες τις μελέτες. Η μεταξύ των ατόμων PK μεταβλητότητα της ντολουτεγκραβίρης ήταν υψηλότερη στα άτομα με λοίμωξη από HIV από ότι στα υγιή άτομα. Η μεταβλητότητα στο ίδιο άτομο (CVw%) είναι χαμηλότερη από τη μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων.

Δεν έχει αποδειχθεί σαφώς η βιοϊσοδυναμία του δισκίου 1x50 mg συγκριτικά με τα δισκία 5x10 mg. Επομένως, η άπαξ ημερησίως δόση των 50 mg δεν πρέπει να χορηγείται ως πέντε δισκία των 10 mg.

Απορρόφηση

Η ντολουτεγκραβίρη απορροφάται ταχέως μετά την από του στόματος χορήγηση με διάμεσο T_{max} 2 έως 3 ώρες μετά τη δόση για τα δισκία.

Η τροφή αύξησε την έκταση και μείωσε το ρυθμό απορρόφησης της ντολουτεγκραβίρης. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης εξαρτάται από το περιεχόμενο του γεύματος: γεύματα με χαμηλή, μέτρια ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησαν την AUC_(0-∞) της ντολουτεγκραβίρης κατά 33%, 41%, και 66%, αύξησαν την C_{max} κατά 46%, 52%, και 67%, παρέτειναν το T_{max} σε 3, 4, και 5 ώρες από 2 ώρες υπό συνθήκες νηστείας, αντίστοιχα. Αυτές οι αυξήσεις μπορεί να είναι κλινικά σχετικές σε παρουσία ορισμένων μεταλλάξεων αντοχής στη κατηγορία των ιντεγκρασών. Επομένως, το Tivicay συνιστάται να λαμβάνεται με τροφή από ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV με ανθεκτικότητα στην κατηγορία ιντεγκράσης (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει καθοριστεί.

Κατανομή

Η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 17 L έως 20 L σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η δέσμευση της ντολουτεγκραβίρης στις πρωτεΐνες του

πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης. Τα ολικά ποσοστά σχετιζόμενων με το φάρμακο συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο αίμα και το πλάσμα κυμαίνονταν κατά μέσο όρο από 0,441 έως 0,535, υποδεικνύοντας ελάχιστη συσχέτιση της ραδιενέργειας με τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα αυξάνεται σε χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύεται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Σε 13 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με σταθερό δοσολογικό σχήμα με ντολουτεγκραβίρη συν αβακαβίρη/λαμιβουδίνη, η συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο CSF ήταν κατά μέσο όρο 18 ng/mL (συγκρίσιμη με τη μη συνδεδεμένη συγκέντρωση στο πλάσμα, και πάνω από την IC50).

Η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύεται στο γυναικείο και στο αντρικό γεννητικό σύστημα. Οι AUC σε τραχηλοκολπικό υγρό, σε ιστό του τραχήλου της μήτρας και σε κοιλικό ιστό ήταν το 6-10% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντιστοίχως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση. Οι AUC στο σπέρμα και στον ιστό του ορθού ήταν το 7% και 17% εκείνων που επιτεύχθηκαν αντιστοίχως στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση.

Βιομετασχηματισμός

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως με γλυκουρονιδίωση μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης δραστικής ουσίας είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το πενήντα τρία τοις εκατό της συνολικής δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στη μη απορροφημένη δραστική ουσία ή στην χολική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης της γλυκουρονιδίωσης το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση για τη δημιουργία της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, και αντιπροσωπεύεται από γλυκουρονιδικό αιθέρα της ντολουτεγκραβίρης (18,9% της συνολικής δόσης), μεταβολίτη N-απαλκυλίωσης (3,6% της συνολικής δόσης), και ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από οξείδωση στο βενζυλικό άνθρακα (3,0% της συνολικής δόσης).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν επέδειξε άμεση ή επέδειξε ασθενή αναστολή (IC50>50 μM) των ενζύμων του κυτοχρώματος P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης (UGT)1A1 ή UGT2B7, ή των μεταφορέων Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ή MRP4. *In vitro*, η ντολουτεγκραβίρη δεν επήγαγε τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Βάσει αυτών των στοιχείων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα κύριων ενζύμων ή μεταφορέων (βλέπε παράγραφο 4.5).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα της ανθρώπινης OATP 1B1, OATP 1B3 ή OCT 1.

Αποβολή

Η ντολουτεγκραβίρη έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 14 ώρες. Η φαινομενική από του στόματος κάθαρση (CL/F) είναι περίπου 1 L/ώρα σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η γραμμικότητα της φαρμακοκινητικής της ντολουτεγκραβίρης εξαρτάται από τη δόση και το σκεύασμα. Μετά την από του στόματος χορήγηση σκευασμάτων σε μορφή δισκίων, τη ντολουτεγκραβίρη σε γενικές γραμμές εμφάνισε μη γραμμική φαρμακοκινητική με μικρότερες από ανάλογες της δόσης αυξήσεις της έκθεσης στο πλάσμα από 2 έως 100 mg. Ωστόσο, η αύξηση της έκθεσης στη ντολουτεγκραβίρη φαίνεται αναλογική της δόσης από τα 25 mg έως τα 50 mg για το σκεύασμα σε μορφή δισκίων. Με 50 mg δις ημερησίως, η έκθεση σε διάστημα 24 ωρών ήταν περίπου διπλάσια σε σύγκριση με τα 50 mg άπαξ ημερησίως.

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη κυμαινόμενων δόσεων, οι ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που έλαβαν μονοθεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (ING111521) επέδειξαν ταχεία και δοσοεξαρτώμενη αντι-ικική δράση με μέση μείωση του HIV-1 RNA της τάξεως του 2,5 log₁₀ την ημέρα 11 για τη δόση των 50 mg. Αυτή η αντι-ικική ανταπόκριση διατηρήθηκε για 3 έως 4 ημέρες μετά την τελευταία δόση στην ομάδα των 50 mg.

Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική (PK/PD) μοντελοποίηση χρησιμοποιώντας συγκεντρωτικά δεδομένα από κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ανοχή στην ιντεγκράση, η αύξηση της δόσης από 50 mg δύο φορές ημερησίως σε 100 mg δύο φορές ημερησίως ενδέχεται να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης σε ασθενείς με ανοχή στην ιντεγκράση και περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές λόγω προχωρημένης ανοχής σε πολλαπλές κατηγορίες παραγόντων. Το ποσοστό των ασθενών με ανταπόκριση (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) την εβδομάδα 24 προβλέφθηκε ότι θα αυξηθεί περίπου κατά 4-18% στους συμμετέχοντες με τη μετάλλαξη Q148 + ≥2 δευτερογενείς μεταλλάξεις μεταξύ των G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Παρά το ότι τα αποτελέσματα αυτής της προσομοίωσης δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές μελέτες, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης αυτής της υψηλής δόσης επί παρουσίας της μετάλλαξης Q148 + ≥2 δευτερογενών μεταλλάξεων μεταξύ των G140A/C/S, E138A/K/T και L74I, σε ασθενείς με συνολικά περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές λόγω προχωρημένης ανοχής σε πολλαπλές κατηγορίες παραγόντων. Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα αναφορικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της δόσης των 100 mg χορηγούμενων δύο φορές ημερησίως. Η ταυτόχρονη θεραπεία με αταζαναβίρη αυξάνει σημαντικά την έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αυτή την υψηλή δόση, καθώς η ασφάλεια με την προκύπτουσα έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιά

Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης σε 10 εφήβους (ηλικίας 12 έως <18 ετών) με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν έδειξε ότι η από του στόματος χορήγηση δόσης Tivicay 50 mg άπαξ ημερησίως οδήγησε σε έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν από του στόματος Tivicay 50 mg άπαξ ημερησίως. Η φαρμακοκινητική αξιολογήθηκε σε 11 παιδιά ηλικίας από 6 έως 12 ετών και καταδείχθηκε ότι η δόση 25 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg και η δόση 35 mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με σωματικό βάρος τουλάχιστον 30 kg οδήγησε σε έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται στους ενήλικες. Επιπροσθέτως, οι αναλύσεις των μοντέλων και των προσομοιώσεων της φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξαν ότι η χορήγηση δισκίων Tivicay με βάση το σωματικό βάρος (20 mg, 25 mg, 35 mg, 50 mg) σε παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 6 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 15 kg παρέχει παρόμοια έκθεση με εκείνη που παρατηρείται σε ενήλικες (50 mg), με το κατώτατο εύρος σωματικού βάρους των 15 έως <20 kg να αντιστοιχεί στα 20 mg ημερησίως.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού της ντολουτεγκραβίρης με χρήση δεδομένων από ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 έδειξε ότι δεν υπάρχει κλινικά σημαντική επίδραση της ηλικίας στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη.

Τα δεδομένα φαρμακοκινητικής για τη ντολουτεγκραβίρη σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ήσσονα οδό αποβολής για τη ντολουτεγκραβίρη. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φαρμακοκινητικής της ντολουτεγκραβίρης σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} <30 mL/min) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες με υγιή άτομα. Η έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη μειώθηκε κατά περίπου 40% στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός βάσει του οποίου πραγματοποιείται η μείωση είναι άγνωστος. Δεν θεωρείται απαραίτητη η

προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Το Tivicay δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως μέσω του ήπατος. Χορηγήθηκε εφάπαξ δόση ντολουτεγκραβίρης των 50 mg σε 8 άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία B κατά Child-Pugh) και σε 8 αντίστοιχα υγιή άτομα. Ενώ η συνολική συγκέντρωση ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα ήταν παρόμοια, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,5 έως 2 φορές της έκθεσης σε αδέσμευτη ντολουτεγκραβίρη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τις υγιείς ομάδες ελέγχου. Δεν θεωρείται απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του Tivicay δεν έχει μελετηθεί.

Πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι συνήθεις πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Σε μία μετα-ανάλυση στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δείγματα φαρμακογενωμικής που συλλέχτηκαν σε κλινικές μελέτες οι οποίες διεξήχθησαν σε υγιή άτομα, τα άτομα με γονότυπους UGT1A1 (n=7) που εμφανίζουν μειωμένο μεταβολισμό της ντολουτεγκραβίρης εμφάνισαν κατά 32% χαμηλότερη κάθαρση της ντολουτεγκραβίρης και κατά 46% υψηλότερη AUC σε σύγκριση με άτομα με γονότυπους που σχετίζονται με φυσιολογικό μεταβολισμό μέσω του UGT1A1 (n=41).

Φύλο

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής του πληθυσμού με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής από μελέτες Φάσης IIb και III σε ενήλικες δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη.

Φυλή

Οι αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής από μελέτες Φάσης IIb και III σε ενήλικες δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη. Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης μετά την από του στόματος εφάπαξ χορήγηση δόσης σε Ιάπωνες φαίνεται παρόμοια με τις παρατηρούμενες παραμέτρους σε άτομα του Δυτικού Κόσμου (ΗΠΑ).

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα B ή C

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξε ότι η συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για άτομα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε τρωκτικά. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνο σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους.

Η ντολουτεγκραβίρη δεν επηρέασε την ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (24 φορές της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg δις ημερησίως, με βάση την AUC).

Η από του στόματος χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 17 της κύησης δεν κατέδειξε τοξικότητα για τη μητέρα, αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (27 φορές της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg δις ημερησίως, με βάση την AUC).

Η από του στόματος χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες κονίκλους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 18 της κύησης δεν κατέδειξε αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (0,40 φορές της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg δις ημερησίως, με βάση την

AUC). Σε κουνέλια, η τοξικότητα για τη μητέρα (μειωμένη κατανάλωση τροφής, ελάχιστα/καθόλου κόπρανα/ούρα, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 1.000 mg/kg (0,40 φορές της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg δις ημερησίως, με βάση την AUC).

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους, η χορήγηση ντολουτεγκραβίρης οδήγησε σε δύο θανάτους μη απογαλακτισμένων ζώων στα 75 mg/kg/ημέρα. Κατά την περίοδο θεραπείας πριν από τον απογαλακτισμό, η μέση πρόσληψη βάρους μειώθηκε σε αυτήν την ομάδα και η μείωση συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για τα θηλυκά ζώα κατά την περίοδο μετά από τον απογαλακτισμό. Η συστηματική έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη σε αυτήν τη δόση (βάσει της AUC) ήταν ~17-20 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη παιδιατρική έκθεση. Δεν αναγνωρίστηκαν νέα όργανα-στόχοι σε νεαρά ζώα σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα. Στη μελέτη προ/μεταγεννητικής ανάπτυξης στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος στους αναπτυσσόμενους απογόνους κατά τον θηλασμό σε δόση τοξική για τη μητέρα (περίπου 27 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο).

Η επίδραση της παρατεταμένης ημερήσιας θεραπείας με υψηλές δόσεις ντολουτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από του στόματος δόσεων σε αρουραίους (μέχρι 26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (μέχρι 38 εβδομάδες). Η κύρια επίδραση της ντολουτεγκραβίρης ήταν γαστρεντερική δυσανεξία ή ερεθισμός σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις που οδηγούν σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 21 και 0,82 φορές της κλινικής έκθεσης της δις ημερησίως χορήγησης 50 mg στον άνθρωπο με βάση την AUC, αντίστοιχα. Λόγω του ότι η γαστρεντερική (GI) δυσανεξία θεωρείται ότι οφείλεται σε τοπική χορήγηση της δραστικής ουσίας, οι μετρήσεις σε mg/kg ή mg/m² αποτελούν κατάλληλους προσδιοριστικούς παράγοντες της κάλυψης της ασφάλειας για αυτή την τοξικότητα. Η γαστρεντερική δυσανεξία σε πιθήκους παρουσιάστηκε σε δόση 15 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/kg δόσης στον άνθρωπο (με βάση έναν άνθρωπο 50 kg), και 5 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/m² δόσης στον άνθρωπο για μία κλινική δόση 50 mg δις ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη (K29/32)

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Νάτριο στεατυλοφοσμαρικό

Επικάλυψη του δισκίου

Πολυβινυλική αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένο

Διοξειδίο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172) (για τα δισκία των 25 mg και 50 mg)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5 έτη

Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4 έτη

Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αποξηραντικό μέσο. Μην καταπιείτε το αποξηραντικό μέσο.

Tivicay 25 mg και 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με βιδωτά καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με επένδυση πολυαιθυλενίου που παρέχει προστασία από τη θερμότητα. Οι φιάλες περιέχουν 30 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε φιάλη περιέχει αποξηραντικό μέσο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21 Αυγούστου 2020

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

