

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Triumeq 50 mg/600 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 50 mg ντολουτεγκραβίρης (ως νατριούχο), 600 mg αβακαβίρης (ως θειική) και 300 mg λαμιβουδίνης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο)

Μωβ, αμφίκυρτα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο, ωσειδή δισκία διαστάσεων 22 x 11 mm περίπου, με χαραγμένη την ένδειξη «572 Tri» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Triumeq ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV) σε ενήλικες και εφήβους άνω των 12 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Πριν από την έναρξη θεραπείας με προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη, πρέπει να γίνεται εξέταση για την παρουσία του αλληλίου HLA-B*5701 σε κάθε ασθενή με λοίμωξη από τον HIV, ανεξάρτητα από την φυλετική προέλευση (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αβακαβίρη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς που είναι γνωστό ότι φέρουν το αλληλίο HLA-B*5701.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται από ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV.

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι (με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg)

Η συνιστώμενη δόση του Triumeq σε ενήλικες και εφήβους είναι ένα δισκίο άπαξ ημερησίως.

Το Triumeq δεν πρέπει να χορηγείται σε ενήλικες ή εφήβους που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg διότι πρόκειται για δισκίο σταθερής δόσης στο οποίο δε μπορεί να μειωθεί η δόση.

Το Triumeq είναι ένα δισκίο σταθερής δόσης και δεν θα πρέπει να συνταγογραφείται σε ασθενείς στους οποίους απαιτούνται αναπροσαρμογές της δόσης. Στις περιπτώσεις στις οποίες ενδείκνυται διακοπή ή αναπροσαρμογή της δόσης μίας εκ των δραστικών ουσιών, διατίθενται ξεχωριστά σκευάσματα ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης ή λαμιβουδίνης. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο γιατρός θα πρέπει να ανατρέχει στις πληροφορίες καθενός από αυτά τα επιμέρους φαρμακευτικά προϊόντα.

Παραλειπόμενες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση του Triumeq, θα πρέπει να την λάβει το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη δόση δεν είναι προγραμματισμένη 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 κανονικό δοσολογικό πρόγραμμα.

Ηλικιωμένοι

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη χρήση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης 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). Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή σε αυτή την ηλικιακή ομάδα λόγω αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία όπως η μείωση της νεφρικής λειτουργίας και οι μεταβολές των αιματολογικών παραμέτρων.

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Triumeq δεν ενδείκνυται για χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, επομένως η χρήση του Triumeq δεν συνιστάται εκτός εάν κριθεί απαραίτητο. Σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh κλίμακα 5-6) απαιτείται στενή παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των επιπέδων της αβακαβίρης στο πλάσμα, αν είναι εφικτό (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Triumeq σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί ακόμη. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση

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

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1 Βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8.

Η συγχορήγηση με φαρμακευτικά προϊόντα με στενά θεραπευτικά παράθυρα που είναι υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT), συμπεριλαμβανομένης χωρίς περιορισμό της φαμπριδίνης (γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη, βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μετάδοση του HIV

Αν και η αποτελεσματική ιική καταστολή με αντιρετροϊκή θεραπεία έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο μετάδοσης με τη σεξουαλική επαφή, δεν μπορεί να αποκλειστεί η παρουσία υπολειπόμενου κινδύνου. Θα πρέπει να λαμβάνονται προφυλάξεις σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.8)

Τόσο η αβακαβίρη όσο και η ντολουτεγκραβίρη σχετίζονται με κίνδυνο εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HSR) (βλέπε παράγραφο 4.8), και μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά όπως ο πυρετός και/ή το εξάνθημα μαζί με άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν πολυοργανική συμμετοχή. Από κλινικής άποψης δεν μπορεί να προσδιοριστεί εάν μία αντίδραση υπερευαισθησίας με το Triumeq προκαλείται από την αβακαβίρη ή τη ντολουτεγκραβίρη. Αντιδράσεις υπερευαισθησίας έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά με αβακαβίρη και ορισμένες από αυτές ήταν απειλητικές για τη ζωή και, σε σπάνιες περιπτώσεις, θανατηφόρες όταν δεν αντιμετωπίστηκαν κατάλληλα. Ο κίνδυνος εκδήλωσης αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη είναι υψηλός για ασθενείς που είναι βρίσκονται θετικοί στην εξέταση για την παρουσία του αλληλίου HLA-B*5701. Εντούτοις, στους ασθενείς που δεν φέρουν αυτό το αλληλίο, η συχνότητα των αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη που αναφέρθηκαν ήταν χαμηλή.

Συνεπώς, θα πρέπει πάντοτε να ακολουθούνται οι παρακάτω οδηγίες:

- Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει πάντοτε να τεκμηριώνεται η κατάσταση ως προς το HLA-B*5701.

- Δεν θα πρέπει ποτέ να ξεκινά θεραπεία με το Triumeq σε ασθενείς που είναι θετικοί στο HLA-B*5701, ούτε σε ασθενείς που είναι αρνητικοί στο HLA-B*5701 και είχαν εκδηλώσει πιθανολογούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη κατά τη λήψη σχήματος που περιείχε αβακαβίρη στο παρελθόν.

- **Η χορήγηση του Triumeq πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση** εάν πιθανολογείται αντίδραση υπερευαισθησίας, ακόμη και στην περίπτωση που ο ασθενής δεν έχει το αλληλίο HLA-B*5701. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με το Triumeq μετά από εμφάνιση υπερευαισθησίας, μπορεί να οδηγήσει στην άμεση εμφάνιση αντίδρασης που είναι απειλητική για τη ζωή. Θα πρέπει να παρακολουθείται η κλινική κατάσταση συμπεριλαμβανομένων των ηπατικών αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης.

- Μετά από διακοπή της θεραπείας με το Triumeq λόγω πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας, **δεν πρέπει ποτέ ξανά να γίνει επανέναρξη του Triumeq ή οποιουδήποτε άλλου φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει αβακαβίρη ή ντολουτεγκραβίρη.**

- Η επανέναρξη προϊόντων που περιέχουν αβακαβίρη μετά από την εκδήλωση πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη μπορεί να οδηγήσει σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε διάστημα λίγων ωρών. Αυτή η επανεμφάνιση συνήθως είναι πιο σοβαρή σε σχέση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο.

- Προκειμένου να αποφευχθεί η επανέναρξη της αβακαβίρης και της ντολουτεγκραβίρης, θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς που εμφάνισαν πιθανολογούμενη αντίδραση υπερευαισθησίας να απορρίπτουν τα απομένοντα δισκία του Triumeq.

Κλινική περιγραφή των αντιδράσεων υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε ποσοστό <1% των ασθενών που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη σε κλινικές μελέτες και χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, ιδιοσυστασιακά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων.

Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη έχουν χαρακτηριστεί επαρκώς μέσω των κλινικών μελετών και της μετεγκριτικής παρακολούθησης. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίζονταν εντός των πρώτων έξι εβδομάδων (μέσος χρόνος έως την εμφάνιση 11 ημέρες) από την έναρξη της θεραπείας με

αβακαβίρη, αν και αυτές οι αντιδράσεις μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σχεδόν όλες οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη περιλαμβάνουν πυρετό και/ή εξάνθημα. Άλλα σημεία και συμπτώματα που έχουν παρατηρηθεί στα πλαίσια αντιδράσεων υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 (Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών), και περιλαμβάνουν συμπτώματα από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι, τα συμπτώματα αυτά **ενδέχεται να οδηγήσουν σε εσφαλμένη διάγνωση της αντίδρασης υπερευαισθησίας ως νόσου του αναπνευστικού (πνευμονία, βρογχίτιδα, φαρυγγίτιδα), ή γαστρεντερίτιδας.** Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την αντίδραση υπερευαισθησίας επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και **μπορεί να αποβούν απειλητικά για τη ζωή.** Συνήθως τα συμπτώματα αυτά αποδράμουν με τη διακοπή της αβακαβίρης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, ασθενείς που έχουν σταματήσει την αβακαβίρη για λόγους που δεν σχετίζονται με συμπτώματα αντίδρασης υπερευαισθησίας, έχουν επίσης εμφανίσει απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις εντός λόγων ωρών από την επανέναρξη της θεραπείας με αβακαβίρη (βλέπε Παράγραφο 4.8 Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Η επανέναρξη της αβακαβίρης σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να γίνεται σε περιβάλλον στο οποίο υπάρχει άμεσα διαθέσιμη ιατρική βοήθεια.

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.

Ηπατική νόσος

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Trimeq δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρές υποκείμενες ηπατικές διαταραχές. Το Trimeq δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, περιλαμβανομένης της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα βλαβών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη πρακτική. Επί ενδείξεων επιδείνωσης της ηπατικής νόσου σε τέτοιους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θεραπείας.

Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B ή C που αντιμετωπίζονται με συνδυασμό αντιρετροϊκής θεραπείας διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές και δυνητικά θανατηφόρες ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ικής θεραπείας για ηπατίτιδα B ή C, παρακαλείσθε να ανατρέξετε επίσης στις σχετικές πληροφορίες συνταγογράφησης για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Trimeq περιέχει λαμβουδίνη, η οποία δρα κατά της ηπατίτιδας B. Η αβακαβίρη και η ντολουτεγκραβίρη δεν διαθέτουν τέτοια δράση. Η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη γενικά δεν θεωρείται επαρκής για την ηπατίτιδα B, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής της ηπατίτιδας B είναι

υψηλός. Ως εκ τούτου, εάν το Tivicay χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συνλοίωση με ηπατίτιδα Β, γενικά απαιτείται η χορήγηση ενός επιπλέον αντι-ϊικού. Θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

Εάν το Tivicay διακοπεί σε ασθενείς με συλλοίωση με τον ιό της ηπατίτιδας Β, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας και των δεικτών αντιγραφής του HBV, καθώς η διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να οδηγήσει σε οξύ παροξυσμό της ηπατίτιδας.

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

Σε ασθενείς με HIV λοίμωξη και σοβαρή ανοσολογική ανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει 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 αμφιβληστροειδίτιδα από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (συχνά αναφέρεται ως CPC). Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινά θεραπεία όταν είναι απαραίτητα. 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 ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Ανοδος στις ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίωση με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη. Συνιστάται παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων σε ασθενείς με συλλοίωση με ηπατίτιδα Β και/ή C. (Βλέπε «Ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C» πιο πριν σε αυτή την παράγραφο, καθώς και παράγραφο 4.8).

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από ενδομήτρια έκθεση

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλο βαθμό, το οποίο είναι εντονότερο με τη σταβουδίνη, διδανοσίνη και ζιδοβουδίνη. Έχουν υπάρξει αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα, οι αναφορές αυτές αφορούσαν κυρίως τη θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που περιείχαν ζιδοβουδίνη. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ήταν αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (υψηλό επίπεδο γαλακτικού οξέος στο αίμα, υψηλό επίπεδο λιπάσης στο αίμα). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια μερικές νευρολογικές διαταραχές όψιμης έναρξης (υπερτονία, σπασμοί, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Δεν είναι γνωστό επί του παρόντος αν τέτοιες νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για οποιοδήποτε παιδί που εκτέθηκε στη φάση της ενδομήτριας ζωής σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα και το οποίο παρουσιάζει σοβαρά κλινικά ευρήματα αγνώστου αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις υπάρχουσες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες προκειμένου να προληφθεί η κάθετη μετάδοση του ιού HIV.

Έμφραγμα του μυοκαρδίου

Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου και χρήσης της αβακαβίρης. Αυτοί που μελετήθηκαν, ήταν κυρίως ασθενείς που είχαν προηγούμενη εμπειρία από αντιρετροϊκά. Δεδομένα από κλινικές δοκιμές έδειξαν περιορισμένο αριθμό εμφραγμάτων του μυοκαρδίου και δεν μπορούν να αποκλείσουν μία μικρή αύξηση του κινδύνου. Συνολικά τα

διαθέσιμα δεδομένα από ομάδες παρατήρησης και από τυχαιοποιημένες δοκιμές, δείχνουν κάποια ανακολούθια και δεν μπορούν να επιβεβαιώσουν ούτε να απορρίψουν την παρουσία αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ της θεραπείας με αβακαβίρη και του κινδύνου για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επί του παρόντος δεν υπάρχει τεκμηριωμένος βιολογικός μηχανισμός που να εξηγεί μία πιθανή αύξηση του κινδύνου. Όταν συνταγογραφείται το Trimeq, θα πρέπει να γίνονται οι απαραίτητες ενέργειες ώστε να γίνει προσπάθεια ελαχιστοποίησης όλων των παραγόντων κινδύνου που μπορούν να τροποποιηθούν (π.χ. κάπνισμα, υπέρταση και υπερλιπιδαιμία).

Οστεονέκρωση

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

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι το Trimeq ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV και ενδέχεται να εξακολουθήσουν να αναπτύσσονται ευκαιριακές λοιμώξεις και άλλες επιπλοκές της λοίμωξης από τον 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.

Ανθεκτικότητα

Καθώς η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως για ασθενείς με αντοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης, δεν συνιστάται η χρήση του Trimeq σε ασθενείς με αντοχή σε αναστολείς της ιντεγκράσης.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Καθώς η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως κατά τη συγχορήγηση με ετραβιρίνη (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), εφαιβιρένζη, νεβιραπίνη, ριφαμπικίνη, τιπραναβίρη/ ριτοναβίρη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη και υπερικόν του διάτρητο (St. John's wort), δεν συνιστάται η χρήση του Trimeq σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτά φάρμακα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Trimeq δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με αντιόξινα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα. Η χορήγηση του Trimeq συνιστάται να γίνεται 2 ώρες πριν ή 6 ώρες μετά από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Η χορήγηση του Trimeq συνιστάται να γίνεται 2 ώρες πριν ή 6 ώρες μετά από τη λήψη συμπληρωμάτων ή πολυβιταμινών που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο (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 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.

Ο συνδυασμός της λαμβουδίνης με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Το Triumeq δεν θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί με οποιαδήποτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη, λαμβουδίνη ή εμτρισιταβίνη.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το Triumeq περιέχει ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη και λαμβουδίνη και συνεπώς κάθε αλληλεπίδραση που έχει προσδιορισθεί για τα επιμέρους συστατικά ισχύει και για το Triumeq. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης

Η ντολουτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από τη διφωσφορική ουριδίνη γλυκουρονοσυλ μεταφοράση (UGT) 1A1. Η ντολουτεγκραβίρη είναι, επίσης, υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Επομένως, η συγχορήγηση του Triumeq με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τα UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 και/ή P-gp ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι επαγωγείς αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων τους ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα και να ελαττώσουν τη θεραπευτική της δράση (βλέπε Πίνακα 1).

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένα αντιόξινα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε Πίνακα 1).

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται από ένζυμα (UGT (UGT2B7) και την αλκοολική αφυδρογονάση. Η συγχορήγηση επαγωγέων (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη και φαινυτοΐνη) ή αναστολέων (π.χ. βαλπροϊκό οξύ) των UGT ενζύμων ή ουσιών που μεταβολίζονται μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης, μπορεί να μεταβάλει την έκθεση στην αβακαβίρη.

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται διαμέσου των νεφρών. Η ενεργή νεφρική απέκκριση της λαμβουδίνης στα ούρα γίνεται μέσω του OCT2 και των μεταφορέων εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE1 και MATE2-K). Η τριμεθοπρίμη (ένας αναστολέας αυτών των μεταφορέων φαρμάκων) έχει δείξει ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στο πλάσμα. Ωστόσο, η προκύπτουσα αύξηση δεν ήταν κλινικά σημαντική (βλέπε Πίνακα 1). Η ντολουτεγκραβίρη είναι αναστολέας του OCT2 και του MATE1. Ωστόσο, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης ήταν παρόμοιες με ή χωρίς συγχορήγηση ντολουτεγκραβίρης με βάση μία διασταυρούμενη ανάλυση μελετών, υποδηλώνοντας ότι η ντολουτεγκραβίρη δεν επιδρά στην έκθεση στη λαμβουδίνη *in vivo*. Η λαμβουδίνη είναι επίσης υπόστρωμα του ηπατικού μεταφορέα πρόσληψης OCT1. Καθώς η ηπατική απέκκριση παίζει μικρό ρόλο στην κάθαρση της λαμβουδίνης, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις που οφείλονται στην αναστολή του OCT1 είναι απίθανο να έχουν κλινική σημασία.

Αν και η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη είναι υποστρώματα του BCRP και P-gp *in vitro*, δεδομένης της υψηλής απόλυτης βιοδιαθεσιμότητας της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης (βλέπε παράγραφο 5.2), οι αναστολείς αυτών των μεταφορέων εκροής είναι απίθανο να οδηγήσουν σε κλινικά σημαντική επίδραση των συγκεντρώσεων της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης.

Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

In vivo, η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε κάποια επίδραση στη μιδαζολάμη, ένα φάρμακο-δείκτη του CYP3A4. Βάσει *in vivo* και/ή *in vitro* στοιχείων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα οποιουδήποτε μείζονος ενζύμου ή μεταφορέα, όπως τα CYP3A4, CYP2C9 και P-gp (για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.2).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους νεφρικούς μεταφορείς OCT2 και MATE 1. *In vivo*, παρατηρήθηκε μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης κατά 10-14% (το κλάσμα απέκκρισης εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω των OCT2 και MATE-1) στους ασθενείς. *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 [γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη], μετφορμίνη) (βλέπε Πίνακα 1).

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

In vitro, η αβακαβίρη ήταν αναστολέας του MATE1. Οι κλινικές συνέπειες δεν είναι γνωστές.

In vitro, η λαμβουδίνη ήταν αναστολέας των OCT1 και OCT2. Οι κλινικές συνέπειες δεν είναι γνωστές.

Οι τεκμηριωμένες και οι θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη-αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 1 (η αύξηση υποδηλώνεται με το σύμβολο «↑», η μείωση με το «↓», η απουσία μεταβολής με το «↔», η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου αναφέρεται ως «AUC» και η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση ως «C_{max}», συγκέντρωση στο τέλος του δοσολογικού διαστήματος ως «C_t»). Ο πίνακας δεν θα πρέπει να θεωρείται πλήρης αλλά είναι αντιπροσωπευτικός των κατηγοριών που μελετήθηκαν.

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Γεωμετρική μέση μεταβολή αλληλεπίδρασης (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα		
<i>Μη Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
Ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης / Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Ετραβιρίνη ↔	Η ετραβιρίνη χορηγούμενη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης προκάλεσε μείωση των συγκεντρώσεων της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Καθώς η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως για ασθενείς που

	(επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	λαμβάνουν ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης, το Triumeq δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν ετραβιρίνη χωρίς συγχορήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, δαρουναβίρης/ριτοναβίρης ή λοπιναβίρης/ριτοναβίρης (βλέπε συνέχεια πίνακα).
Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη + ετραβιρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Λοπιναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ Ετραβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Δαρουναβίρη + ριτοναβίρη + ετραβιρίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Δαρουναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ Ετραβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Εφαβιρένζη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Εφαβιρένζη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Καθώς η δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με εφαβιρένζη, δεν συνιστάται η συγχορήγηση της εφαβιρένζης με το Triumeq (βλέπε παράγραφο 4.4).
Νεβιραπίνη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την εφαβιρένζη, λόγω επαγωγής)	Η συγχορήγηση με νεβιραπίνη μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα λόγω ενζυμικής αναστολής και δεν έχει μελετηθεί. Η επίδραση της νεβιραπίνης στην έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη είναι πιθανώς παρόμοια ή μικρότερη από αυτή της εφαβιρένζης. Καθώς η δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με νεβιραπίνη, δεν συνιστάται η συγχορήγηση της νεβιραπίνης με το Triumeq.
Ριλπιβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Ριλπιβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

<i>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i>		
Τενοφοβίρη Εμτρισιταβίνη, διδανοσίνη, σταβουδίνη, ζιδοβουδίνη.	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Τενοφοβίρη ↔ Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης όταν το Triumeq συνδυάζεται με νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης. Δεν συνιστάται η χρήση του Triumeq σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη, καθώς τόσο η λαμβουδίνη (στο Triumeq) όσο και η εμτρισιταβίνη είναι ανάλογα της κυτιδίνης και υπάρχει κίνδυνος ενδοκυτταρικών αλληλεπιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Αναστολείς πρωτεάσης</i>		
Αταζαναβίρη/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Αταζαναβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (αναστολή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αταζαναβίρη + ριτοναβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Τιπραναβίρη + ριτοναβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% Τιπραναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Καθώς η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με τιπραναβίρη/ ριτοναβίρη, δεν συνιστάται η συγχορήγηση του συνδυασμού τιπραναβίρης/ ριτοναβίρης με το Triumeq.
Φοσαμπρεναβίρη + ριτοναβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% Φοσαμπρεναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης/ ριτοναβίρης μειώνει τις συγκεντρώσεις της ντολουτεγκραβίρης, αλλά με βάση περιορισμένα δεδομένα, δεν οδήγησε σε μείωση της αποτελεσματικότητας σε μελέτες Φάσης III. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Λοπιναβίρη + ριτοναβίρη/ Αβακαβίρη	Αβακαβίρη AUC ↓ 32%	
Δαρουναβίρη + ριτοναβίρη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
	Δαρουναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	
Άλλοι αντι-ιικοί παράγοντες		
Daclatasvir/Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Daclatasvir ↔	Το daclatasvir δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η ντολουτεγκραβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση του daclatasvir στο πλάσμα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντιμικροβιακά προϊόντα		
Τριμεθοπρίμη /σουλφομεθοξαζόλη (Κο-τριμοξαζόλη)/ Αβακαβίρη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας του Triumeq, εκτός εάν ο ασθενής έχει νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).
Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (Κο-τριμοξαζόλη)/ Λαμβουδίνη (160mg/800mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες/300 mg μονή δόση)	Λαμβουδίνη: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Τριμεθοπρίμη: AUC ↔ Σουλφομεθοξαζόλη: AUC ↔ (αναστολή οργανικού κατιονικού μεταφορέα)	
Αντιμυκοβακτηριακά		
Ριφαμπικίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Καθώς η δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη, δεν συνιστάται η συγχορήγηση της ριφαμπικίνης με το Triumeq.
Ριφαμπουτίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

	C_{max} ↑ 16% C_t ↓ 30% (επαγωγή ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	
Αντισπασμωδικά		
Καρβαμαζεπίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_t ↓ 73%	Καθώς η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με καρβαμαζεπίνη, ο συνδυασμός σταθερών δόσεων Triumeq δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν καρβαμαζεπίνη.
Φαινοβαρβιτάλη/ Ντολουτεγκραβίρη Φαινοτοΐνη/ Ντολουτεγκραβίρη Οξκαρβαζεπίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	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)	Καθώς η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχωρηγείται με αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων, ο συνδυασμός σταθερών δόσεων Triumeq δεν συνιστάται σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων.
Αντιισταμινικά (ανταγωνιστές H2 υποδοχέων ισταμίνης)		
Ρανιτιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Σιμετιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση είναι απίθανη.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Κυτταροτοξικά		
Κλαδριβίνη/ Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>In vitro</i> η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορύλιωση της κλαδριβίνης οδηγώντας σε πιθανό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης σε περίπτωση συνδυασμού στην κλινική πράξη. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν μία	Η ταυτόχρονη χρήση του Triumeq με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4).

	πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης	
Οπιοειδή		
Μεθαδόνη/ Αβακαβίρη (40 έως 90 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες/600 mg μονή δόση, στη συνέχεια 600 mg δις ημερησίως για 14 ημέρες)	Αβακαβίρη: AUC↔ C _{max} ↓35% Μεθαδόνη: CL/F ↑22%	Στους περισσότερους ασθενείς είναι πιθανόν να μη χρειάζεται αναπροσαρμογή της δοσολογίας της μεθαδόνης. Περιστασιακά μπορεί να χρειαστεί εκ νέου τιτλοποίηση της μεθαδόνης.
Ρετινοειδή		
Ρετινοειδείς ενώσεις (π.χ. ισοτρετινοΐνη)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί Πιθανή αλληλεπίδραση δεδομένης της κοινής οδού αποβολής μέσω της αλκοολικής αφυδρογονάσης (για το συστατικό της αβακαβίρης).	Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να γίνουν συστάσεις για αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Διάφορα		
<i>Οινόπνευμα</i>		
Αιθανόλη/ Ντολουτεγκραβίρη Αιθανόλη/ Λαμβουδίνη Αιθανόλη/ Αβακαβίρη (0,7 g/kg μονή δόση /600 mg μονή δόση)	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί (Αναστολή της αλκοολικής αφυδρογονάσης) Αβακαβίρη: AUC ↑ 41% Αιθανόλη: AUC↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
<i>Σορβιτόλη</i>		
Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Λαμβουδίνη	Μονή δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg Λαμβουδίνη: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Όπου είναι δυνατόν, να αποφεύγεται η χρόνια συγχορήγηση Triumeq με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοούλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ., ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν η χρόνια συγχορήγηση δεν μπορεί να αποφευχθεί.
<i>Αναστολείς διαύλων καλίου</i>		
Φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη)/ντολουτεγκραβίρη	Φαμπριδίνη ↑	Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σπασμούς λόγω αυξημένης συγκέντρωσης της φαμπριδίνης στο πλάσμα μέσω αναστολής του μεταφορέα OCT2, η συγχορήγηση δεν έχει

		μελετηθεί. Η συγχορήγηση φαμπριδίνης με Triumeq αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
<i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i>		
Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο / αλουμίνιο/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	Τα αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο / αλουμίνιο θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά σε σχέση με τη χορήγηση του Triumeq (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα ασβεστίου/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	Τα συμπληρώματα ή οι πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά σε σχέση με τη χορήγηση του Triumeq (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα σιδήρου/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Σύμπλεγμα που συνδέεται σε πολυσθενή ιόντα)	
Πολυβιταμίνες (που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο)/ Ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιδιαβητικά</i>		
Μετφορμίνη/ Ντολουτεγκραβίρη	Μετφορμίνη ↑ Ντολουτεγκραβίρη ↔ Όταν συγχορηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg QD: Μετφορμίνη AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Όταν συγχορηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg BID: 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 της 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>Φυτικά προϊόντα</i>		
Υπερικόν το διάτρητο/ Ντολουτεγκραβίρη	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)	Καθώς η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχորηγείται με υπερικόν το διάτρητο, ο συνδυασμός σταθερών δόσεων Triumeq δεν συνιστάται.
<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και Norgestromin (NGMN)/ Ντολουτεγκραβίρη	Επίδραση ντολουτεγκραβίρης: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Επίδραση ντολουτεγκραβίρης: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε φαρμακοδυναμική επίδραση στην ωχρινοτρόπο ορμόνη (LH), την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) και την προγεστερόνη. Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με το Triumeq.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο βλαβών του νευρικού σωλήνα με τη ντολουτεγκραβίρη (ένα συστατικό του Triumeq, βλέπε παρακάτω), συμπεριλαμβανομένου του ενδεχόμενου χρήσης αποτελεσματικών μέτρων αντισύλληψης.

Εάν μια γυναίκα προγραμματίζει να κυφορήσει, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης της θεραπείας με Triumeq θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή.

Κύηση

Η ανθρώπινη εμπειρία από μια μελέτη παρακολούθησης των αποτελεσμάτων γεννήσεων στη Μποτσουάνα δείχνει μια μικρή αύξηση των βλαβών του νευρικού σωλήνα. 7 περιπτώσεις σε 3.591 τοκετούς (0,19%, 95% CI 0,09%, 0,40%) σε μητέρες που έλαβαν σχήματα με ντολουτεγκραβίρη κατά τη στιγμή της σύλληψης σε σύγκριση με 21 περιπτώσεις σε 19.361 τοκετούς (0,11%: 95% CI 0,07%, 0,17%) σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε σχήματα που δεν είχαν ντολουτεγκραβίρη κατά τη στιγμή της σύλληψης.

Η συχνότητα εμφάνισης βλαβών του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 γεννήσεις ζώντων (0,05-0,1%). Οι περισσότερες ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα προκύπτουν εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρύου μετά τη σύλληψη (περίπου 6 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση). Εάν επιβεβαιωθεί εγκυμοσύνη κατά το

πρώτο τρίμηνο ενώ η ασθενής λαμβάνει Triumeq, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης του Triumeq έναντι της μετάβασης σε άλλο αντιρετροϊκό σχήμα θα πρέπει να συζητηθούν με την ασθενή λαμβάνοντας υπόψη την χρονική φάση της κύησης και την κρίσιμη χρονική περίοδο της ανάπτυξης βλαβών του νευρικού σωλήνα.

Τα δεδομένα που αναλύθηκαν από το Μητρώο Καταγραφής Κυήσεων υπό Αντιρετροϊκή αγωγή δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών γενετήσιων βλαβών σε περισσότερες από 600 γυναίκες που εκτέθηκαν σε ντολουτεγκραβίρη κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά επί του παρόντος δεν επαρκούν για την τεκμηρίωση του κινδύνου βλαβών του νευρικού σωλήνα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην φάση αναπαραγωγής σε ζώα με τη ντολουτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκε ανεπιθύμητη επίδραση στην ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των βλαβών του νευρικού σωλήνα (βλέπε παράγραφο 5.3). Αποδείχτηκε ότι η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα στα ζώα.

Περισσότερες από 1.000 εκβάσεις έκθεσης στη ντολουτεγκραβίρη, εγκύων κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Το Triumeq μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης όταν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Σχετικά με τη λαμβουδίνη, ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 5200 εκβάσεις κατά το πρώτο τρίμηνο) δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα. Ένας μέτριος αριθμός δεδομένων (περισσότερες από 1200 εκβάσεις κατά το πρώτο τρίμηνο) δεν υποδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα για την αβακαβίρη.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη μπορεί να αναστείλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA και η αβακαβίρη έχει δείξει ότι είναι καρκινογόνος σε μοντέλα ζώων (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα έχει αποδειχθεί *in vitro* και *in vivo* ότι προκαλούν βλάβη των μιτοχονδρίων σε ποικίλους βαθμούς. Υπάρχουν αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* και/ή μετά τη γέννηση σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλέπε παράγραφο 4.4).

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.

Η αβακαβίρη και οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Η αβακαβίρη απεκκρίνεται επίσης στο ανθρώπινο γάλα.

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό σε θηλάζοντα νεογνά μητέρων που λάμβαναν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% για τις συγκεντρώσεις στον ορό των μητέρων) και προοδευτικά μειώνονται σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα θηλάζοντα νεογνά φτάνουν την ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ασφάλεια της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης όταν χορηγούνται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών.

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, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης στην ανδρική ή τη 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 ντολουτεγκραβίρη. Όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να οδηγεί και να χειρίζεται μηχανήματα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκε ότι είναι δυνατόν ή πιθανό να σχετίζονται με την ντολουτεγκραβίρη και την αβακαβίρη/λαμβουδίνη ήταν ναυτία (12%), αϋπνία (7%), ζάλη (6%) και κεφαλαλγία (6%).

Πολλές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα εμφανίζονται συχνά (ναυτία, έμετος, διάρροια, πυρετός, ληθαργία, εξάνθημα) σε ασθενείς με υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς που εμφανίζουν οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά ως προς την παρουσία αυτής της υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.4). Πολύ σπάνια περιστατικά πολύμορφου ερυθήματος, συνδρόμου Stevens-Johnson ή τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης έχουν αναφερθεί σε περιπτώσεις στις οποίες δεν μπορούσε να αποκλειστεί η υπερευαισθησία στην αβακαβίρη. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να διακόπτονται μόνιμα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη.

Το πιο σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν που πιθανώς σχετίζεται με τη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη και αβακαβίρη/λαμβουδίνη και παρατηρήθηκε σε επιμέρους ασθενείς, ήταν αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία περιελάμβανε εξάνθημα και σοβαρές ηπατικές επιδράσεις (βλέπε παράγραφο 4.4 και «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» στην παρούσα παράγραφο).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται ως τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη θεραπεία με τα επιμέρους συστατικά του Triumeq από την εμπειρία των κλινικών μελετών και την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 2 ανά 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 2: Περίληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με το συνδυασμό ντολουτεγκραβίρη + αβακαβίρη/ λαμβουδίνη σε μία ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων από κλινικές μελέτες Φάσης IIb έως Φάσης IIIb, καθώς και ανεπιθύμητων ενεργειών στη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη και λαμβουδίνη από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία όταν χρησιμοποιούνταν μαζί με άλλα αντιρετροϊκά

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	Ουδετεροπενία ¹ , αναιμία ¹ , θρομβοπενία ¹
Πολύ σπάνιες:	αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς ¹
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Συχνές	υπερευαισθησία (βλέπε παράγραφο 4.4)
Όχι συχνές:	σύνδρομο ανασύστασης του ανοσοποιητικού συστήματος (βλέπε παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Συχνές:	ανορεξία ¹
Όχι συχνές:	υπερτριγλυκεριδαίμια, υπεργλυκαιμία
Πολύ σπάνιες:	γαλακτική οξέωση ¹
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	
Πολύ συχνές:	αϋπνία
Συχνές:	μη φυσιολογικά όνειρα, κατάθλιψη, άγχος ¹ , εφιάλτες, διαταραχή ύπνου
Όχι Συχνές	αυτοκτονικός ιδεασμός, ή απόπειρα αυτοκτονίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής νόσου)
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία
Συχνές:	ζάλη, υπνηλία, λήθαργος ¹
Πολύ σπάνιες:	περιφερική νευροπάθεια ¹ , παραισθησία ¹
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου:</i>	
Συχνές:	βήχας ¹ , ρινικά συμπτώματα ¹
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία, διάρροια
Συχνές:	έμετος, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάταση της κοιλίας, κοιλιακή δυσφορία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσπεψία
Σπάνιες:	παγκρεατίτιδα ¹
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Όχι συχνές:	ηπατίτιδα
Σπάνιες	οξεία ηπατική ανεπάρκεια ¹
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές:	εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία ¹
Πολύ σπάνιες:	πολύμορφο ερύθημα ¹ , σύνδρομο Stevens-Johnson ¹ , τοξική επιδερμική νεκρόλυση ¹

<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	
Συχνές:	Αρθραλγία ¹ , μυϊκές διαταραχές ¹ (συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας ¹)
Σπάνιες:	ραβδομύτωση ¹
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Πολύ συχνές:	κόπωση
Συχνές:	εξασθένιση, πυρετός ¹ , αίσθημα κακουχίας ¹
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	
Συχνές:	αυξήσεις CPK, αυξήσεις ALT/AST
Σπάνιες:	αυξήσεις αμυλάσης ¹
¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια διαπιστώθηκε στις κλινικές μελέτες ή από εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία της ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης ή της λαμβουδίνης όταν χρησιμοποιούνται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά ή από εμπειρία μετά την εμπορική κυκλοφορία του Triumeq.	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Τόσο η αβακαβίρη όσο και η ντολουτεγκραβίρη σχετίζονται με κίνδυνο εκδήλωσης αντιδράσεων υπερευαισθησίας (HSR), οι οποίες έχουν παρατηρηθεί πιο συχνά με την αβακαβίρη. Οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας που παρατηρούνται με κάθε ένα από αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα (περιγράφονται παρακάτω) μοιράζονται κάποια κοινά χαρακτηριστικά όπως ο πυρετός και/ή το εξάνθημα μαζί με άλλα συμπτώματα που υποδηλώνουν πολυοργανική συμμετοχή. Τυπικά ο χρόνος έως την εκδήλωση ήταν 10-14 ημέρες για τις αντιδράσεις που σχετίζονται τόσο με την αβακαβίρη όσο και με την ντολουτεγκραβίρη, αν και αντιδράσεις στην αβακαβίρη μπορεί να εκδηλωθούν οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η θεραπεία με το Triumeq πρέπει να διακόπτεται χωρίς καθυστέρηση εάν δεν μπορεί να αποκλειστεί η αντίδραση υπερευαισθησίας σε κλινικό επίπεδο και δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί ποτέ θεραπεία με το Triumeq ή με άλλα προϊόντα που περιέχουν αβακαβίρη ή ντολουτεγκραβίρη. Παρακαλείσθε να ανατρέξετε στην παράγραφο 4.4 για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την αντιμετώπιση των ασθενών σε περίπτωση πιθανολογούμενης αντίδρασης υπερευαισθησίας στο Triumeq.

Υπερευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη

Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται εξάνθημα, ιδιοσυστασιακά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων.

Υπερευαισθησία στην αβακαβίρη

Τα σημεία και τα συμπτώματα αυτής της αντίδρασης υπερευαισθησίας παρατίθενται παρακάτω. Αυτά έχουν διαπιστωθεί είτε από κλινικές μελέτες είτε από την επιτήρηση μετά την εμπορική κυκλοφορία. Αυτά που αναφέρθηκαν σε τουλάχιστον 10% των ασθενών με αντίδραση υπερευαισθησίας παρατίθενται με έντονη γραφή.

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς που αναπτύσσουν αντιδράσεις υπερευαισθησίας θα εμφανίσουν πυρετό και/ή εξάνθημα (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό) ως μέρος του συνδρόμου. Ωστόσο, έχουν εμφανιστεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας χωρίς εξάνθημα ή πυρετό. Άλλα βασικά συμπτώματα περιλαμβάνουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό, συμπτώματα από το αναπνευστικό ή γενικά συμπτώματα όπως λήθαργος και αίσθημα κακουχίας.

Δέρμα	Εξάνθημα (συνήθως κηλιδοβλατιδώδες ή κνιδωτικό)
Γαστρεντερικό σύστημα	Ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος , εξέλκωση του στόματος
Αναπνευστικό σύστημα	Δύσπνοια, βήχας , πονόλαιμος, σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας ενηλίκων, αναπνευστική ανεπάρκεια
Διάφορα	Πυρετός, λήθαργος, αίσθημα κακουχίας , οίδημα, λεμφαδενοπάθεια, υπόταση, επιπεφυκίτιδα, αναφυλαξία
Νευρολογικά/Ψυχιατρικά	Κεφαλαλγία , παραισθησία
Αιματολογικά	Λεμφοπενία
Ήπαρ/πάγκρεας	Αυξημένες τιμές στις δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας , ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια
Μυοσκελετικό σύστημα	Μυαλγία , σπανίως μύλυση, αρθραλγία, αυξημένη κρεατινοφωσφοκινάση
Ουρολογικά	Αυξημένη κρεατινίνη, νεφρική ανεπάρκεια

Τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτή την αντίδραση υπερευαισθησίας επιδεινώνονται με τη συνέχιση της θεραπείας και μπορεί να γίνουν απειλητικά για τη ζωή και, σε σπάνιες περιπτώσεις, θανατηφόρα.

Η επανέναρξη της αβακαβίρης μετά από αντίδραση υπερευαισθησίας στην αβακαβίρη οδηγεί σε άμεση επανεμφάνιση των συμπτωμάτων σε διάστημα λίγων ωρών. Αυτή η επανεμφάνιση της αντίδρασης υπερευαισθησίας συνήθως είναι πιο σοβαρή σε σχέση με την αρχική εμφάνιση και μπορεί να περιλαμβάνει απειλητική για τη ζωή υπόταση και θάνατο. Παρόμοιες αντιδράσεις έχουν επίσης αναφερθεί σπανίως μετά την επανέναρξη της αβακαβίρης σε ασθενείς που είχαν μόνο ένα από τα βασικά συμπτώματα της υπερευαισθησίας (βλέπε παραπάνω) πριν από τη διακοπή της αβακαβίρης. Επίσης, σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ασθενείς χωρίς προηγούμενα συμπτώματα αντίδρασης υπερευαισθησίας (δηλ. ασθενείς οι οποίοι θεωρείτο ότι ανέχονται την αβακαβίρη) στους οποίους ξεκινά εκ νέου η θεραπεία.

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).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, κυρίως σε ασθενείς με γνωστούς γενικά παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη λοίμωξη HIV ή μακράς διάρκειας έκθεση σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία (CART). Η συχνότητα αυτού είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο επανενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος

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

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Αυξήσεις της κρεατινίνης ορού εμφανίστηκαν εντός της πρώτης εβδομάδας της θεραπείας με την ντολουτεγκραβίρη και παρέμειναν σταθερές για διάστημα 96 εβδομάδων. Στη μελέτη SINGLE, παρατηρήθηκε μία μέση μεταβολή 12,6 $\mu\text{mol/L}$ από την τιμή αναφοράς μετά από 96 εβδομάδες θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές δεδομένου ότι δεν αντικατοπτρίζουν μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Ασυμπτωματικές αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) σχετιζόμενες κυρίως με άσκηση έχουν επίσης αναφερθεί με τη θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη.

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Στις μελέτες Φάσης III με ντολουτεγκραβίρη 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με τις επιδράσεις του Triumeq στο παιδιατρικό πληθυσμό. Τα επιμέρους συστατικά έχουν διερευνηθεί σε εφήβους (12 έως 17 ετών).

Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για το συστατικό ντολουτεγκραβίρη χρησιμοποιούμενο σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για την αντιμετώπιση εφήβων (12 έως 17 ετών), δεν υπήρχαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνες που παρατηρήθηκαν στο πληθυσμό των ενηλίκων.

Τα επιμέρους σκευάσματα της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης διερευνήθηκαν ξεχωριστά, καθώς και ως διπλή βασική νουκλεοσιδική θεραπεία, σε συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία για την αντιμετώπιση παιδιατρικών ασθενών με λοίμωξη από HIV που ήταν πρωτοθεραπευόμενοι με ART ή είχαν λάβει προηγουμένως ART (τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης σε βρέφη ηλικίας μικρότερης των τριών μηνών είναι περιορισμένα). Δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες από εκείνες που διαπιστώθηκαν στο πληθυσμό των ενηλίκων.

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

Δεν έχουν διαπιστωθεί συγκεκριμένα συμπτώματα ή σημεία μετά από οξεία υπερδοσολογία με ντολουτεγκραβίρη, αβακαβίρη ή λαμβουδίνη, εκτός από αυτά που παρατίθενται 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. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση, για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρότι δεν έχει μελετηθεί. Δεν είναι γνωστό αν η αβακαβίρη μπορεί να απεκκριθεί με περιτοναιοδιύλιση ή αιμοδιύλιση. 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, αντι-ικά για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από HIV, συνδυασμοί. κωδικός ATC: J05AR13

Μηχανισμός δράσης

Η ντολουτεγκραβίρη αναστέλλει την ιντεγκράση του HIV μέσω σύνδεσης στην 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.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη είναι ισχυροί εκλεκτικοί αναστολείς του HIV-1 και του HIV-2. Τόσο η αβακαβίρη όσο και η λαμβουδίνη μεταβολίζονται διαδοχικά από ενδοκυτταρικές κινάσες στις αντίστοιχες 5'-τριφωσφορικές (TP) μορφές, οι οποίες είναι τα ενεργά τμήματα με παρατεταμένους χρόνους ενδοκυτταρικής ημίσειας ζωής που υποστηρίζουν τη χορήγηση μία φορά την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.2). Η λαμβουδίνη-TP (ένα ανάλογο της κυτιδίνης) και η καρμποβίρη-TP (η δραστική τριφωσφορική μορφή της αβακαβίρης, ένα ανάλογο της γουανοσίνης) είναι υποστρώματα και ανταγωνιστικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (RT) του HIV. Ωστόσο, η κύρια αντι-ική δράση λαμβάνει χώρα μέσω της ενσωμάτωσης της μονοφωσφορικής μορφής στην ιική αλυσίδα του DNA, καταλήγοντας σε τερματισμό της αλυσίδας. Οι τριφωσφορικές μορφές της αβακαβίρης και της λαμβουδίνης καταδεικνύουν σημαντικά μικρότερη συγγένεια για τις πολυμεράσες του DNA των κυττάρων του ξενιστή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ϊική δραστηριότητα in vitro

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλουν την αντιγραφή των εργαστηριακών στελεχών και των κλινικά απομονωθέντων στελεχών του HIV σε μία σειρά τύπων κυττάρων, περιλαμβανομένων μετασηματισμένων T-κυτταρικών σειρών, κυτταρικών σειρών προερχόμενων από μονοκύτταρα/μακροφάγα και πρωτογενών καλλιιεργειών ενεργοποιημένων μονοπύρηνων περιφερικού αίματος (PMBC) και μονοκυττάρων/μακροφάγων. Η συγκέντρωση της δραστικής ουσίας που ήταν απαραίτητη για να έχει επίδραση στην αντιγραφή του ιού κατά 50% (IC50 – το ήμισυ της μέγιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης) ποίκιλε ανάλογα με τον ιό και το είδος του κυττάρου του ξενιστή.

Η IC50 για την ντολουτεγκραβίρη σε εργαστηριακά στελέχη με τη χρήση PBMC ήταν 0,5 nM, και κατά τη χρήση κυττάρων MT-4 κυμαινόταν στο εύρος 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).

Η μέση IC50 για την αβακαβίρη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1ΠΠΒ και HIV-1ΗΧΒ2 κυμάνθηκε από 1,4 έως 5,8 μM. Οι διάμεσες ή μέσες τιμές IC50 για τη λαμβουδίνη έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,007 έως 2,3 μM. Η μέση IC50 έναντι εργαστηριακών στελεχών του HIV-2 (LAV2 και EHO) κυμάνθηκε από 1,57 έως 7,5 μM για τη λαμβουδίνη και από 0,16 έως 0,51 μM για τη λαμβουδίνη.

Οι τιμές IC50 της αβακαβίρης έναντι των υποτύπων της Ομάδας M (A-G) του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,002 έως 1,179 μM, έναντι της Ομάδας O από 0,022 έως 1,21 μM και έναντι των στελεχών του HIV-2, από 0,024 έως 0,49 μM. Για τη λαμβουδίνη, οι τιμές IC50 έναντι των υποτύπων (A-G) του HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,001 έως 0,170 μM, έναντι της Ομάδας O από 0,030 έως 0,160 μM και έναντι των στελεχών του HIV-2 από 0,002 έως 0,120 μM σε μονοπύρηνια κύτταρα περιφερικού αίματος.

Στελέχη HIV-1 (CRF01_AE, n=12, CRF02_AG, n=12, και Υποτύπος C ή CRF_AC, n=13) από 37 ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στην Αφρική και την Ασία, ήταν ευαίσθητα στην αβακαβίρη (IC50 μεταβολή <2,5 φορές) και στη λαμβουδίνη (IC50 μεταβολή <3,0 φορές), εκτός από δύο CRF02_AG στελέχη με μεταβολή 2,9 και 3,4 φορές για την αβακαβίρη. Στελέχη της Ομάδας O από ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντιρετροϊκή θεραπεία, τα οποία αξιολογήθηκαν ως προς τη δραστηριότητα της λαμβουδίνης ήταν εξαιρετικά ευαίσθητα.

Ο συνδυασμός αβακαβίρης και λαμβουδίνης έχει επιδείξει αντίστοιχη αντι-υική δράση σε κυτταρικές καλλιέργειες έναντι μη-B υπότυπων και στελεχών του HIV-2 με αντι-υική δράση αντίστοιχη αυτής έναντι των στελεχών του υπότυπου B.

Αντι-υική δράση σε συνδυασμό με άλλους αντι-υικούς παράγοντες

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με την ντολουτεγκραβίρη και άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες που ελέγχθηκαν: σταβουδίνη, αβακαβίρη, εφραβιρένζη, νεβιραπίνη, λοπιναβίρη, αμπρεναβίρη, ενφουβιρτιδία, μαραβιρόκη, αδεφοβίρη και ραλτεγκραβίρη. Επιπλέον, η ριμπαβιρίνη δεν έχει εμφανή επίδραση στη δράση της ντολουτεγκραβίρης.

Ο συνδυασμός της αβακαβίρης με τους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI) διδανοσίνη, εμτρισιταβίνη, λαμβουδίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη, ζαλσιταβίνη ή ζιδοβουδίνη, το μη νουκλεοσιδικό αναστολέα της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTI) νεβιραπίνη, ή τον αναστολέα πρωτεάσης (PI) αμπρεναβίρη δεν επέδειξε ανταγωνιστική δράση στην αντι-υική δράση της αβακαβίρης σε κυτταρική καλλιέργεια.

Δεν παρατηρήθηκαν ανταγωνιστικές επιδράσεις *in vitro* με τη λαμβουδίνη και άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες που ελέγχθηκαν: αβακαβίρη, διδανοσίνη, νεβιραπίνη, ζαλσιταβίνη και ζιδοβουδίνη).

Επίδραση του ανθρώπινου ορού

Σε 100% ανθρώπινο ορό, η μέση δραστηριότητα της ντολουτεγκραβίρης μεταβλήθηκε κατά 75 φορές, οδηγώντας σε προσαρμοσμένη ως προς την πρωτεΐνη IC90 0,064 ug/mL. Μελέτες σύνδεσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* δείχνουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόλις σε χαμηλό έως μέτριο βαθμό (~49%) στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων και

επιδεικνύει χαμηλή σύνδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος (μικρότερη από 36%).

Αντοχή

Αντοχή in vitro: (ντολουτεγκραβίρη)

Για τη μελέτη της εξέλιξης της αντοχής *in vitro* χρησιμοποιείται η διαδοχική διέλευση. Όταν έγινε χρήση του εργαστηριακού στελέχους HIVIII σε διέλευση διάρκειας 112 ημερών, οι επιλεγμένες μεταλλάξεις εμφανίστηκαν αργά, με υποκαταστάσεις στις θέσεις S153Y και F. 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 (fold change 3) και G193E (fold change 3). Αυτές οι μεταλλάξεις έχουν επιλεγθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αντοχή στη ραλτεγκραβίρη, οι οποίοι στη συνέχεια έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις για την ντολουτεγκραβίρη).

Σε περαιτέρω πειράματα επιλογής με χρήση κλινικών απομονωθέντων στελεχών του υποτύπου B, παρατηρήθηκε η μετάλλαξη R263K και στα πέντε απομονωθέντα στελέχη (από τις 20 εβδομάδες και έπειτα). Για τα απομονωθέντα στελέχη των υποτύπων C (n=2) και A/G (n=2) επιλέχθηκαν σε ένα απομονωθέν στέλεχος η υποκατάσταση ντεγκράσης R263K και σε δύο απομονωθέντα στελέχη η G118R. Στο κλινικό πρόγραμμα για ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως ART αλλά όχι INI, R263K αναφέρθηκε σε δύο μεμονωμένους ασθενείς με υπότυπο B και υπότυπο C, ωστόσο χωρίς επιδράσεις στην ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη *in vitro*. Η G118R μειώνει την ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη σε σημειακές μεταλλάξεις (fold change 10), αλλά δεν ανιχνεύτηκε 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 *in vitro* ευαισθησία της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένες μεταλλάξεις. Όταν οι μεταλλάξεις που αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις που σχετίζονται με τον αναστολέα της ντεγκράσης (για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη) προστίθενται στις πρωτογενείς μεταλλάξεις (εκτός της μετάλλαξης Q148) σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις, η ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη παραμένει στα επίπεδα του ιού φυσικού τύπου ή σχεδόν σε αυτά. Στην περίπτωση ιών με τη μετάλλαξη Q148, παρατηρείται μείωση της ευαισθησίας της ντολουτεγκραβίρης καθώς αυξάνεται ο αριθμός των δευτερογενών μεταλλάξεων. Η επίδραση των μεταλλάξεων Q148 (H/R/K) ήταν επίσης σε συμφωνία με *in vitro* πειράματα διέλευσης με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις. Σε πειράματα διαδοχικής διέλευσης σε στέλεχος NL432, με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις στα N155H ή E92Q, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω επιλογή αντοχής (fold change αμετάβλητο, περίπου 1). Αντίθετα, κατά την έναρξη διελεύσεων με ιούς με τη μετάλλαξη Q148H (fold change 1), συσσωρεύτηκαν μια ποικιλία από σχετιζόμενες με τη ραλτεγκραβίρη δευτερογενείς μεταλλάξεις με επακόλουθη αύξηση του fold change σε τιμές >10.

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

Επτακόσια πέντε απομονωθέντα στελέχη ανθεκτικά στη ραλτεγκραβίρη από ασθενείς που είχαν λάβει θεραπεία με ραλτεγκραβίρη στο παρελθόν αναλύθηκαν ως προς την ευαισθησία στην ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη παρουσιάζει μεταβολή ευαισθησίας <10 φορές έναντι του 94% των 705 κλινικά απομονωθέντων στελεχών.

Αντοχή in vivo (ντολουτεγκραβίρη)

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης IIb και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής σε παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ντεγκράσης ή των NRTI (n=876, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων).

Σε ασθενείς με αποτυχία σε προηγούμενες θεραπείες αλλά πρωτοθεραπευόμενους με παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ιντεγκράσης (μελέτη SAILING), παρατηρήθηκαν υποκαταστάσεις σχετιζόμενες με αναστολείς ιντεγκράσης σε 4/354 ασθενείς (παρακολούθηση διάρκειας 48 εβδομάδων) που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη, η οποία χορηγήθηκε σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα (BR) επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους τέσσερις ασθενείς, δύο εμφάνισαν μία μοναδική υποκατάσταση ιντεγκράσης R263K με μέγιστη μεταβολή 1,93 φορές, ένας ασθενής παρουσίασε πολυμορφική υποκατάσταση ιντεγκράσης V151V/I με μέγιστη μεταβολή 0,92 φορές και ένας ασθενής είχε προϋπάρχουσες μεταλλάξεις ιντεγκράσης και θεωρείται είτε ότι είχε λάβει προηγουμένως θεραπεία με ιντεγκράση είτε ότι είχε προσβληθεί από ανθεκτικό στην ιντεγκράση ιό μέσω μετάδοσης. Η μετάλλαξη R263K είχε επίσης επιλεγθεί *in vitro* (βλέπε παραπάνω).

Αντοχή in vitro και in vivo (αβακαβίρη και λαμβουδίνη)

Στελέχη του HIV-1 ανθεκτικά στην αβακαβίρη έχουν επιλεγθεί *in vitro* και *in vivo* και σχετίζονται με ειδικές γονοτυπικές μεταβολές στην περιοχή του κωδικονίου RT (κωδικόνια M184V, K65R, L74V και Y115). Κατά τη διάρκεια *in vitro* επιλογής της αβακαβίρης, η επιλογή της μετάλλαξης M184V εμφανίστηκε πρώτη και οδήγησε σε αύξηση της IC50 κατά δύο φορές, η οποία είναι μικρότερη του κλινικού ορίου αντοχής της αβακαβίρης που είναι η μεταβολή της τάξης των 4,5 φορές. Η συνεχής κυτταρική διέλευση σε αυξανόμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου είχε ως αποτέλεσμα την επιλογή διπλής RT μετάλλαξης 65R/184V και 74V/184V ή τριπλής RT μετάλλαξης 74V/115Y/184V. Δύο μεταλλάξεις μετέβαλαν 7 έως 8 φορές την ευαισθησία στην αβακαβίρη και χρειάστηκαν συνδυασμοί τριών μεταλλάξεων για να μεταβληθεί η ευαισθησία κατά περισσότερο από 8 φορές.

Η αντοχή του HIV-1 στη λαμβουδίνη οφείλεται στις υποκαταστάσεις αμινοξέων M184I ή M184V κοντά στην ενεργή περιοχή της RT του ιού. Η μετάλλαξη αυτή εμφανίζεται τόσο *in vitro*, όσο και σε ασθενείς μολυσμένους με HIV-1, οι οποίοι έχουν αντιμετωπισθεί με αντιρετροϊκό σχήμα που περιέχει λαμβουδίνη. Ιοί με την μετάλλαξη M184V παρουσιάζουν πολύ μεγάλη ελάττωση της ευαισθησίας στη λαμβουδίνη και επιδεικνύουν μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού *in vitro*. Η μετάλλαξη M184V σχετίζεται με αύξηση της αντοχής στην αβακαβίρη περίπου κατά 2 φορές αλλά δεν παρουσιάζει κλινική αντοχή στην αβακαβίρη.

Τα στελέχη με αντοχή στην αβακαβίρη μπορεί επίσης να παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στη λαμβουδίνη. Ο συνδυασμός αβακαβίρης/ λαμβουδίνης έχει επιδείξει μειωμένη ευαισθησία σε ιούς με υποκαταστάσεις K65R με ή χωρίς την υποκατάσταση M184V/I, καθώς και σε ιούς με τις υποκαταστάσεις L74V και M184V/I.

Η διασταυρούμενη αντοχή ανάμεσα στην ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη ή τη λαμβουδίνη και αντιρετροϊκά από άλλες κατηγορίες π.χ. PI ή NNRTI δεν είναι πιθανή.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στο διάστημα QTc, με δόσεις ντολουτεγκραβίρης που υπερβαίνουν την κλινική δόση κατά περίπου 3 φορές. Δεν έχουν διεξαχθεί παρόμοιες μελέτες με αβακαβίρη ή λαμβουδίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα του Trümeq σε άτομα με λοίμωξη από HIV που δεν έχουν λάβει θεραπεία στο παρελθόν βασίζεται στις αναλύσεις δεδομένων από μια σειρά μελετών. Στις αναλύσεις συμπεριλήφθηκαν δύο τυχαιοποιημένες, διεθνείς, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με δραστικό φάρμακο μελέτες, SINGLE (ING114467) και SPRING-2 (ING113086), η διεθνής, ανοικτή, ελεγχόμενη με

δραστικό φάρμακο μελέτη FLAMINGO (ING114915) και η τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με
δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας ARIA (ING117172).

Η μελέτη STRIVING (201147) ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με φάρμακο
φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας με αλλαγή της θεραπείας, η οποία διεξήχθη σε
ιολογικώς κατεσταλμένα άτομα που δεν είχαν τεκμηριωμένο ιστορικό ανοχής σε οποιαδήποτε
κατηγορία φαρμάκων.

Στη μελέτη SINGLE, 833 οι ασθενείς έλαβαν ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως και σταθερή
δόση αβακαβίρης-λαμβουδίνης (DTG + ABC/3TC) ή σταθερή δόση 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 3 παρατίθενται οι εκβάσεις της Εβδομάδας 48
(συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές συμμεταβλητές αναφοράς).

Πίνακας 3: Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη SINGLE στις
48 εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot)

	48 εβδομάδες	
	DTG 50 mg + ABC/3TC άπαξ ημερησίως N=414	EFV/TDF/FTC άπαξ ημερησίως N=419
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	88%	81%
Διαφορά θεραπείας*	7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	6%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	7%	13%
<u>Αίτια</u>		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	2%	10%

Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους§	5%	3%
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	0	<1%
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL με βάση συμμεταβλητές αναφοράς		
Αρχικό επίπεδο ιικού φορτίου στο πλάσμα (αντίγραφα/mL)	n / N (%)	n / N (%)
≤100.000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 έως <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Φύλο		
Άνδρες	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Γυναίκες	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Φυλή		
Λευκοί	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Αφρο-αμερικανή / Αφρικανική καταγωγή/ Άλλο	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Ηλικία (έτη)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. † περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48. ‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης. § Περιλαμβάνει αίτια όπως απόσυρση της συγκατάθεσης, απώλεια επαφής κατά τη παρακολούθηση, μετακίνηση, παρέκκλιση από το πρωτόκολλο. Σημειώσεις: ABC/3TC = αβακαβίρη 600 mg, λαμβουδίνη 300 mg στη μορφή του συνδυασμού σταθερών δόσεων (FDC) Kivexa/Erzicom EFV/TDF/FTC = εφαβιρένζη 600 mg, δισοπροξιλική τενοφοβίρη 245 mg, εμτρισιταβίνη 200 mg στη μορφή του συνδυασμού σταθερών δόσεων Atripla.</p>		

Στην κύρια ανάλυση των 48 εβδομάδων, το ποσοστό των ασθενών με ιολογική καταστολή στο σκέλος του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης + ABC/3TC ήταν ανώτερο από αυτό του σκέλους EFV/TDF/FTC, $p=0,003$. Η ίδια θεραπευτική διαφορά παρατηρήθηκε στους ασθενείς ύστερα από διαστρωμάτωση με βάση το επίπεδο του HIV RNA στη έναρξη ($< ή > 100.000$ αντίγραφα/mL). Ο διάμεσος χρόνος έως την ική καταστολή ήταν μικρότερος με το συνδυασμό ABC/3TC + DTG (28 έναντι 84 ημερών, $p<0,0001$). Η προσαρμοσμένη μέση μεταβολή στον αριθμό των CD4+ Τ κυττάρων από τη έναρξη ήταν 267 κύτταρα έναντι 208 κυττάρων/mm³, αντίστοιχα ($p<0,001$). Τόσο η ανάλυση του χρόνου έως την ική καταστολή όσο και η ανάλυση της μεταβολής από την έναρξη της μελέτης ήταν προκαθορισμένες και προσαρμοσμένες ως προς την πολλαπλότητα. Στις 96 εβδομάδες, η

ανταπόκριση ήταν 80% έναντι 72%, αντίστοιχα. Η διαφορά στο καταληκτικό σημείο παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($p=0,006$). Οι στατιστικά υψηλότερες ανταποκρίσεις στο σκέλος DTG+ABC/3TC ευνοήθηκαν από το υψηλότερο ποσοστό αποσύρσεων εξαιτίας ΑΕ στο σκέλος EFV/TDF/FTC, ανεξάρτητα από τη διαστρωμάτωση με βάση το υικό φορτίο. Οι συνολικές διαφορές ως προς τη θεραπεία την Εβδομάδα 96 αφορούν ασθενείς με υψηλά και χαμηλά υικά φορτία στην έναρξη της μελέτης. Στις 144 εβδομάδες στη φάση ανοικτής επισήμανσης της μελέτης SINGLE, η ιολογική καταστολή διατηρήθηκε, ο βραχίονας DTG +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 SPRING-2, 822 ασθενείς έλαβαν θεραπεία είτε με ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως είτε με ραλτεγκραβίρη 400 mg δις ημερησίως (τυφλοποιημένες), αμφότερες μαζί με σταθερή δόση ABC/3TC (περίπου 40%) ή TDF/FTC (περίπου 60%), ανοικτής επισήμανσης. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά στην έναρξη και οι εκβάσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 4. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν κατώτερη της ραλτεγκραβίρης, περιλαμβανομένης και της υποομάδας των ασθενών που ελάμβαναν βασικό θεραπευτικό σχήμα με αβακαβίρη/ λαμιβουδίνη.

Πίνακας 4: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη SPRING-2 (αλγόριθμος snapshot)

	DTG 50 mg άπαξ ημερησίως + 2 NRTI N=411	RAL 400mg δισ ημερησίως + 2 NRTI N=411
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	37	35
Γυναίκες	15%	14%
Μη λευκοί	16%	14%
Ηπατίτιδα Β και/ή C	13%	11%
Κατηγορία C κατά CDC	2%	2%
Βασική θεραπεία με ABC/3TC	41%	40%
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	88%	85%
Διαφορά θεραπείας*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	8%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	7%	7%
Αίτια		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	2%	1%
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους§	5%	6%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	86%	87%
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την εβδομάδα 96		
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	81%	76%
Διαφορά της θεραπείας*	4,5% (95% CI: -1,1%, 10,0%)	
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	74%	76%
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. † περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48. ‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης. § Περιλαμβάνει αίτια όπως παρέκκλιση από το πρωτόκολλο, απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση και απόσυρση της συγκατάθεσης. Σημειώσεις: DTG = ντολουτεγκραβίρη, RAL = ραλτεγκραβίρη.</p>		

Στη μελέτη FLAMINGO, 485 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως ή δαρουναβίρη/ ριτοναβίρη (DRV/r) 800 mg/100 mg άπαξ ημερησίως, αμφοτέρως μαζί με ABC/3TC (περίπου 33%) ή TDF/FTC (περίπου 67%). Όλες οι θεραπείες χορηγήθηκαν με ανοικτή επισήμανση. Τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι εκβάσεις συνοψίζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα την εβδομάδα 48 της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη FLAMINGO (αλγόριθμος snapshot)

	DTG 50 mg άπαξ ημερησίως + 2 NRTI N=242	DRV+RTV 800mg + 100mg άπαξ ημερησίως +2 NRTI N=242
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	34	34
Γυναίκες	13%	17%
Μη λευκοί	28%	27%
Ηπατίτιδα Β και/ή C	11%	8%
Κατηγορία C κατά CDC	4%	2%
Βασική θεραπεία με ABC/3TC	33%	33%

Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	90%	83%
Διαφορά θεραπείας*	7,1% (95% CI: 0,9%, 13,2%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	6%	7%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	4%	10%
<u>Αίτια</u>		
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμάκου της μελέτης λόγω ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου‡	1%	4%
Διακοπή συμμετοχής στη μελέτη/φαρμάκου της μελέτης για άλλους λόγους§	2%	5%
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	<1%	2%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL για τους ασθενείς υπό ABC/3TC	90%	85%
Διάμεσος χρόνος έως την ιική καταστολή**	28 ημέρες	85 ημέρες
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη, p=0,025. † περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν πριν από την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου της εβδομάδας 48. ‡ Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν εξαιτίας ανεπιθύμητου συμβάντος ή θανάτου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο από την Ημέρα 1 έως το χρονικό περιθώριο ανάλυσης της Εβδομάδας 48, εφόσον η διακοπή αυτή οδήγησε σε απουσία ιολογικών δεδομένων για τη θεραπεία στη διάρκεια αυτού του χρονικού περιθωρίου της ανάλυσης. § Περιλαμβάνει αίτια όπως απόσυρση της συγκατάθεσης, απώλεια επαφής κατά την παρακολούθηση και παρέκκλιση από το πρωτόκολλο. ** p<0,001. Σημειώσεις: DRV+RTV =δαρουναβίρη + ριτοναβίρη, DTG = ντολουτεγκραβίρη.</p>		

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]. Τα ποσοστά ανταπόκρισης στις 96 εβδομάδες ήταν 82% για το DTG+ABC/3TC και 75% για το DRV/r+ABC/3TC.

Στη μελέτη ARIA (ING117172), μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική, παράλληλων ομάδων μελέτη μη κατωτερότητας, 499 ενήλικες γυναίκες με λοίμωξη

από HIV-1, οι οποίες δεν είχαν λάβει στο παρελθόν ART, τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1 σε λήψη συνδυασμού σταθερών δόσεων (FDC) DTG/ABC/3TC 50 mg/600 mg/300 mg ή αταζαναβίρης 300 mg συν ριτοναβίρη 100 mg συν δισοπροξιλική τενοφοβίρη/ εμτρισιταβίνη 245 mg/200 mg (FDC ATV+RTV+TDF/FTC). Όλες οι θεραπείες χορηγήθηκαν άπαξ ημερησίως.

Πίνακας 6: Δημογραφικά δεδομένα και ιολογικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη ARIA την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος snapshot)

	DTG/ABC/3TC FDC N=248	ATV+RTV+TDF/FTC FDC N=247
Δημογραφικά δεδομένα		
Διάμεση ηλικία (έτη)	37	37
Γυναίκες	100 %	100 %
Μη λευκή φυλή	54 %	57 %
Ηπατίτιδα B και/ή C	6 %	9 %
Κατηγορία C κατά CDC	4 %	4 %
Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα την Εβδομάδα 48		
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	82 %	71 %
Διαφορά θεραπείας	10,5 (3,1% έως 17,8%) [p=0,005].	
Ιολογική αποτυχία	6 %	14 %
Λόγοι		
Τα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου δεν ήταν κάτω από το όριο των 50 c/mL	2 %	6 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	2 %	<1 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλο λόγο, ενώ ο ασθενής δεν ήταν κάτω από το όριο	3 %	7 %
Χωρίς ιολογικά δεδομένα	12 %	15 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω ΑΕ ή θανάτου	4 %	7 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλους λόγους	6 %	6 %
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	2 %	2 %
ΑΕ = ανεπιθύμητο συμβάν.		
HIV-1 - ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1 DTG/ABC/3TC FDC – σταθερός συνδυασμός αβακαβίρης/ντολουτέγκραβίρης/λαμιβουδίνης ATV+RTV+TDF/FTC FDC -σταθερός συνδυασμός αταζαναβίρης συν ριτοναβίρη συν δισοπροξιλική τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη		

Η μελέτη STRIVING (201147) ήταν μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη μη κατωτερότητας διάρκειας 48 εβδομάδων, η οποία διεξήχθη σε ασθενείς που δεν είχαν αποτυχία της προηγούμενης θεραπείας ή τεκμηριωμένη αντοχή σε οποιαδήποτε κατηγορία φαρμάκων. Ιολογικά κατεσταλμένα (HIV-1 RNA <50 c/mL) άτομα τυχαιοποιήθηκαν (1:1) σε συνέχιση του τρέχοντος σχήματος ART (2 NRTI συν ένας PI, NNRTI ή INI) ή μετάβαση σε θεραπεία με τον FDC ABC/DTG/3TC άπαξ ημερησίως (πρώιμη αλλαγή θεραπείας). Η συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B ήταν ένα από τα κύρια κριτήρια αποκλεισμού. Οι ασθενείς ήταν κυρίως λευκοί (66%) ή μαύροι (28%) άνδρες (87%). Οι κύριες οδοί μετάδοσης ήταν η ομοφυλοφιλική (73%) ή η ετεροφυλοφιλική (29%) επαφή. Το ποσοστό των οροθετικών για HCV

ασθενών ήταν 7%. Το διάμεσο χρονικό διάστημα από την έναρξη της πρώτης ART ήταν 4,5 έτη περίπου.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας στη μελέτη STRIVING (αλγόριθμος snapshot)

Αποτελέσματα της μελέτης (HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 c/mL) την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 48 – Ανάλυση Snapshot (πληθυσμός ITT-E)				
	ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Τρέχουσα ART N=278 n (%)	Πρώιμη αλλαγή θεραπείας ABC/DTG/3TC FDC N=275 n (%)	Όψιμη αλλαγή θεραπείας ABC/DTG/3TC FDC N=244 n (%)
Χρονικό σημείο αποτελέσματος	Ημέρα 1 έως E24	Ημέρα 1 έως E24	Ημέρα 1 έως E48	E24 έως E48
Ιολογική επιτυχία	85 %	88 %	83 %	92 %
Ιολογική αποτυχία	1 %	1 %	<1 %	1 %
Λόγοι				
Τα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου δεν ήταν κάτω από το όριο	1 %	1 %	<1 %	1 %
Χωρίς ιολογικά δεδομένα	14 %	10 %	17 %	7 %
Διακοπή συμμετοχής λόγω ΑΕ ή θανάτου	4 %	0 %	4 %	2 %
Διακοπή συμμετοχής για άλλους λόγους	9 %	10 %	12 %	3 %
Ελλείποντα δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	1 %	<1 %	2 %	2 %
ABC/DTG/3TC FDC = συνδυασμός σταθερών δόσεων αβακαβίρης/ντολουτεγκραβίρης/λαμβουδίνης, ΑΕ = ανεπιθύμητο συμβάν, ART = αντιρετροϊκή θεραπεία, HIV-1 = ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας τύπου 1, ITT-E = πληθυσμός με πρόθεση για θεραπεία που εκτέθηκε στη θεραπεία, E = εβδομάδα.				

Η ιολογική καταστολή (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) στην ομάδα λήψης του FDC ABC/DTG/3TC (85%) ήταν στατιστικά μη κατώτερη σε σύγκριση με τις ομάδες τρέχουσας ART (88%) στις 24 εβδομάδες. Η προσαρμοσμένη ποσοστιαία διαφορά και το 95% CI [ABC/DTG/3TC έναντι τρέχουσας ART] ήταν 3,4%, 95% CI: [-9,1, 2,4]. Μετά από 24 εβδομάδες, όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς μετέβησαν στον FDC ABC/DTG/3TC (όψιμη αλλαγή θεραπείας). Παρόμοια επίπεδα ιολογικής καταστολής διατηρήθηκαν στις ομάδες πρώιμης και όψιμης θεραπείας στις 48 εβδομάδες.

De novo ανάπτυξη αντοχής σε ασθενείς με αποτυχία της θεραπείας στις μελέτες SINGLE, SPRING-2 και FLAMINGO

Δεν ανιχνεύθηκε *de novo* ανάπτυξη αντοχής σε παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ιντεγκράσης ή των NRTI σε ασθενείς που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + αβακαβίρη/ λαμβουδίνη στις τρεις μελέτες που αναφέρθηκαν.

Όσον αφορά τα φάρμακα σύγκρισης, τυπική αντοχή ανιχνεύθηκε με το συνδυασμό TDF/FTC/EFV (SINGLE, έξι ασθενείς με αντοχή σχετιζόμενη με NNRTI και ένας ασθενής με μείζονα αντοχή σε

NRTI) και με το συνδυασμό 2 NRTI + ραλτεγκραβίρη (SPRING-2, τέσσερις ασθενείς με μείζονα ανοχή σε NRTI και ένας ασθενής με ανοχή στη ραλτεγκραβίρη), ενώ δεν ανιχνεύθηκε *de novo* ανοχή σε ασθενείς που έλαβαν 2 NRTI + DRV/RTV (FLAMINGO).

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 της ντολουτεγκραβίρης σε συνδυαστικά θεραπευτικά σχήματα σε βρέφη, παιδιά και εφήβους με λοίμωξη από HIV-1.

Στις 24 εβδομάδες, οι 16 από τους 23 (69%) έφηβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη άπαξ ημερησίως (35 mg n=4, 50 mg n=19) μαζί με OBR πέτυχαν ικό φορτίο χαμηλότερο από 50 αντίγραφα/mL.

Είκοσι από τα 23 παιδιά και εφήβους (87%) είχαν >1 log₁₀ c/mL μείωση του HIV-1 RNA σε σχέση με την έναρξη της μελέτης ή HIV-1 RNA <400 c/mL την Εβδομάδα 24. Τέσσερις συμμετέχοντες είχαν ιολογική αποτυχία, αλλά κανένας από αυτούς δεν είχε ανοχή σε INI τη στιγμή της ιολογικής αποτυχίας.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το Triumeq έχει αποδειχθεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με το δισκίο της ντολουτεγκραβίρης και το δισκίο σταθερού συνδυασμού αβακαβίρης/ λαμβουδίνης (ABC/3TC FDC) όταν χορηγούνται ξεχωριστά. Αυτό αποδείχθηκε σε μία μονής δόσης, διπλά διασταυρούμενης μελέτης βιοϊσοδυναμίας με χορήγηση του Triumeq (σε κατάσταση νηστείας) έναντι της χορήγησης 1 δισκίου ντολουτεγκραβίρης 50 mg, συν 1 δισκίου αβακαβίρης 600 mg/ λαμβουδίνης 300 mg (σε κατάσταση νηστείας) σε υγιή άτομα (n=66). Η επίδραση του γεύματος με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά στο δισκίο του Triumeq αξιολογήθηκε σε μία υποομάδα συμμετεχόντων σε αυτή τη μελέτη (n=12). Η C_{max} και η AUC της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα μετά από χορήγηση του Triumeq μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ήταν κατά 37% και 48% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με τη χορήγηση του Triumeq σε κατάσταση νηστείας. Το εύρημα αυτό δεν θεωρείται κλινικά σημαντικό (βλέπε Απορρόφηση). Η επίδραση της τροφής στην έκθεση στην αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη στο πλάσμα μετά από χορήγηση του Triumeq μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ήταν αρκετά παρόμοια με την επίδραση που παρατηρείται με το συνδυασμό σταθερών δόσεων ABC/3TC προς της λήψης τροφής. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το Triumeq μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ντολουτεγκραβίρης, της λαμβουδίνης και της αβακαβίρης περιγράφονται παρακάτω.

Απορρόφηση

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη απορροφώνται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει προσδιοριστεί. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενης αβακαβίρης και λαμβουδίνης σε ενήλικες είναι περίπου 83% και 80-85%, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος έως την επίτευξη των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό (t_{max}) για τη ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη είναι περίπου 2 έως 3 ώρες (μετά τη χορήγηση της δόσης για τη φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου), 1,5 ώρα και 1,0 ώρα, αντίστοιχα.

Η έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια ανάμεσα σε υγιή άτομα και άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1. Μετά από χορήγηση ντολουτεγκραβίρης 50 mg άπαξ ημερησίως σε ενήλικα άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι σε σταθερή κατάσταση

(γεωμετρικός μέσος [%CV]) με βάση αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού ήταν $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $C_{\text{max}} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$ και $C_{\text{min}} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. Έπειτα από μια δόση 600 mg αβακαβίρης, η μέση (CV) C_{max} είναι 4,26 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (28%) και η μέση (CV) AUC_{∞} είναι 11,95 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%). Έπειτα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων λαμβουδίνης 300 mg από στόματος άπαξ ημερησίως για επτά ημέρες, η μέση (CV) C_{max} σε σταθερή κατάσταση είναι 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) και η μέση (CV) AUC_{24} είναι 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

Η C_{max} και η AUC της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα μετά από χορήγηση του Triumeq μαζί με γεύμα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ήταν κατά 37% και 48% υψηλότερες, αντίστοιχα, σε σχέση με τη χορήγηση του Triumeq σε κατάσταση νηστείας. Για την αβακαβίρη παρατηρήθηκε μείωση της C_{max} κατά 23% ενώ η AUC παρέμεινε αμετάβλητη. Η έκθεση στη λαμβουδίνη ήταν παρόμοια κατά τη χορήγηση με και χωρίς τροφή. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το Triumeq μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της ντολουτεγκραβίρης (μετά την από στόματος χορήγηση εναιωρήματος, Vd/F) υπολογίζεται σε 12,5 L. Μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση αβακαβίρης και λαμβουδίνης έδειξαν ότι ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 0,8 και 1,3 l/kg, αντίστοιχα.

Η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. 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 λευκωματίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Μελέτες σύνδεσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* δείχνουν ότι η αβακαβίρη συνδέεται μόλις σε χαμηλό έως μέτριο βαθμό (~49%) στις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο σε θεραπευτικές συγκεντρώσεις. Η λαμβουδίνη εμφανίζει γραμμική φαρμακοκινητική στο εύρος των θεραπευτικών δόσεων και επιδεικνύει περιορισμένη σύνδεση στις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* (< 36%).

Η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη ανιχνεύονται στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY).

Σε 13 πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς υπό θεραπεία με σταθερό δοσολογικό σχήμα με ντολουτεγκραβίρη συν αβακαβίρη/λαμβουδίνη, η συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο ENY ήταν κατά μέσο όρο 18 ng/mL (συγκρίσιμη με τη συγκέντρωση του μη συνδεδεμένου φαρμάκου στο πλάσμα και υψηλότερη από την IC50). Μελέτες με αβακαβίρη έχουν δείξει ότι ο λόγος των AUC ENY προς πλάσμα είναι μεταξύ 30 και 44%. Οι παρατηρούμενες τιμές των μέγιστων συγκεντρώσεων είναι 9 φορές μεγαλύτερες από την IC50 της αβακαβίρης των 0,08 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ή των 0,26 μM όταν η αβακαβίρη χορηγείται στη δόση των 600 mg δις ημερησίως. Ο μέσος λόγος των συγκεντρώσεων ENY/πλάσμα της λαμβουδίνης 2-4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση ήταν περίπου 12%. Η αληθινή έκταση της διείσδυσης της λαμβουδίνης στο ΚΝΣ και η συσχέτισή της με την κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστη.

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

Βιομετασχηματισμός

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A (το 9,7% της συνολικής δόσης που χορηγήθηκε σε μία μελέτης ισοζυγίου μάζας στον άνθρωπο). 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 το σχηματισμό της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από 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).

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, ενώ περίπου 2% της χορηγηθείσας δόσης απεκκρίνεται από τους νεφρούς ως αναλλοίωτο φάρμακο. Οι κύριες μεταβολικές οδοί στον άνθρωπο είναι με αλκοολική αφυδρογονάση και με γλυκουρονιδίωση ώστε να παραχθεί το 5'-καρβοξυλικό οξύ και το 5'-γλυκουρονίδιο, τα οποία αποτελούν περίπου το 66% της χορηγούμενης δόσης. Οι μεταβολίτες αυτοί απεκκρίνονται με τα ούρα.

Ο μεταβολισμός της λαμβουδίνης γίνεται μέσω μιας δευτερεύουσας οδού αποβολής. Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως αναλλοίωτη μέσω νεφρικής απέκκρισης. Η πιθανότητα εμφάνισης μεταβολικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη λαμβουδίνη είναι μικρή λόγω του περιορισμένου ηπατικού μεταβολισμού (5-10%).

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, UGT1A1 ή του UGT2B7, ή των μεταφορέων P-gp, BCRP, BSEP, οργανικό ανιόν που μεταφέρει το πολυπεπτίδιο 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) ή MRP4. *In vitro*, η ντολουτεγκραβίρη δεν λειτούργησε ως επαγωγέας των CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Βάσει αυτών των δεδομένων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα οποιουδήποτε μείζονος ενζύμου ή μεταφορέα (βλέπε παράγραφο 4.5).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν υπόστρωμα των OATP 1B1, OATP 1B3 ή OCT 1 του ανθρώπου.

In vitro, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε ούτε λειτούργησε ως επαγωγέας των ενζύμων CYP (όπως CYP3A4, CYP2C9 ή CYP2D6) και έδειξε ασθενή ή καθόλου αναστολή του OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP και P-gp ή MATE2-K. Επομένως, η αβακαβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος των φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων.

In vitro, η αβακαβίρη δεν ανέστειλε ούτε λειτούργησε ως επαγωγέας των ενζύμων CYP (όπως CYP3A4, CYP2C9 ή CYP2D6) και δείχνει ασθενή ή καθόλου αναστολή του OATP1B1, OAT1B3, OCT1, OCT2, BCRP και P-gp ή MATE2-K.

Η αβακαβίρη δεν μεταβολίστηκε σημαντικά από τα ένζυμα CYP. *In vitro*, η αβακαβίρη δεν ήταν υπόστρωμα των OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 ή MRP4, επομένως τα φάρμακα που ρυθμίζουν αυτούς τους μεταφορείς δεν αναμένεται να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της αβακαβίρης στο πλάσμα.

In vitro, η λαμβουδίνη δεν ανέστειλε ούτε λειτούργησε ως επαγωγέας των ενζύμων CYP (όπως CYP3A4, CYP2C9 ή CYP2D6) και έδειξε ασθενή ή καθόλου αναστολή των OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ή MATE2-K. Επομένως, η λαμβουδίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμάκων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή μεταφορέων.

Η λαμβουδίνη δεν μεταβολίστηκε σημαντικά από τα ένζυμα CYP.

Αποβολή

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

Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της αβακαβίρης είναι περίπου 1,5 ώρες. Η γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής του ενδοκυτταρικού ενεργού συστατικού τριφωσφορική (TP) καρμποβίρη σε σταθερή κατάσταση είναι 20,6 ώρες. Μετά από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων αβακαβίρης 300 mg από στόματος δις ημερησίως, δεν υπάρχει σημαντική συσσώρευση της αβακαβίρης. Η αποβολή της αβακαβίρης γίνεται μέσω ηπατικού μεταβολισμού με επακόλουθη απέκκριση των μεταβολιτών κυρίως στα ούρα. Οι μεταβολίτες και η αναλλοίωτη αβακαβίρη αποτελούν περίπου το 83% της χορηγηθείσας δόσης της αβακαβίρης στα ούρα. Η υπόλοιπη αποβάλλεται στα κόπρανα.

Ο παρατηρηθείς χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της λαμβουδίνης είναι 5-7 ώρες. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν λαμβουδίνη 300 mg άπαξ ημερησίως, ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής λαμβουδίνης-TP ήταν 16 έως 19 ώρες. Η μέση τιμή της συστηματικής κάθαρσης της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,32 l/h/kg, κυρίως μέσω νεφρικής κάθαρσης (> 70%) μέσω του οργανικού κατιονικού συστήματος μεταφοράς. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min (βλέπε παράγραφο 4.2).

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη κυμαινόμενης δόσης, οι ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 που έλαβαν μονοθεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (ING11521) επέδειξαν ταχεία και δοσοεξαρτώμενη αντι-ική 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-ική ανταπόκριση διατηρήθηκε για 3 έως 4 ημέρες μετά την τελευταία δόση στην ομάδα των 50 mg.

Ενδοκυτταρική φαρμακοκινητική

Η γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής καρμποβίρης-TP σε σταθερή κατάσταση ήταν 20,6 ώρες, σε σύγκριση με τη γεωμετρική μέση τιμή του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής της αβακαβίρης στο πλάσμα των 2,6 ωρών. Ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής της ενδοκυτταρικής λαμβουδίνης-TP παρατάθηκε στις 16-19 ώρες, σε σύγκριση με τις 5-7 ώρες που είναι ο χρόνος ημίσειας ζωής της λαμβουδίνης στο πλάσμα, γεγονός που υποστηρίζει την άπαξ ημερησίως χορήγηση των ABC και 3TC.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Ηπατική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν συλλεχθεί για την ντολουτεγκραβίρη, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη ξεχωριστά.

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 αντιστόιχως υγιή άτομα. Παρά το ότι η συνολική συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα ήταν παρόμοια, παρατηρήθηκε αύξηση κατά 1,5 έως 2 φορές της έκθεσης σε μη συνδεδεμένη ντολουτεγκραβίρη σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Δεν θεωρείται απαραίτητη η τροποποίηση της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η επίδραση της σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει μελετηθεί.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία 5-6 κατά Child-Pugh) που έλαβαν εφάπαξ δόση 600 mg. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι υπήρξε μια μέση αύξηση της AUC της αβακαβίρης κατά 1,89 φορές [1,32, 2,70] και της ημίσειας ζωής αποβολής της αβακαβίρης κατά 1,58 φορές [1,22, 2,04]. Σεν είναι δυνατή η παροχή σύστασης για μείωση της δόσης σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία λόγω σημαντικής μεταβλητότητας της έκθεσης στην αβακαβίρη.

Τα δεδομένα που ελήφθησαν από ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η φαρμακοκινητική της λαμβουδίνης δεν επηρεάζεται σημαντικά από την ηπατική δυσλειτουργία.

Με βάση δεδομένα αρχείου για την αβακαβίρη, το Triumeq δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα έχουν συλλεχθεί για την ντολουτεγκραβίρη, τη λαμβουδίνη και την αβακαβίρη ξεχωριστά.

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ήσσονα οδό αποβολής για την ντολουτεγκραβίρη. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φαρμακοκινητικής της ντολουτεγκραβίρης σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} <30 mL/min). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές μεταξύ ατόμων με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{Cr} <30 mL/min) και των αντίστοιχων υγιών ατόμων. Η ντολουτεγκραβίρη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διύλιση, αν και δεν αναμένονται διαφορές στην έκθεση.

Η αβακαβίρη μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ, με περίπου 2% της δόσης της αβακαβίρης να απεκκρίνεται αναλλοίωτη στα ούρα. Η φαρμακοκινητική της αβακαβίρης σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Μελέτες με λαμβουδίνη δείχνουν ότι οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα (AUC) αυξάνονται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία λόγω της μειωμένης κάθαρσης.

Με βάση τα δεδομένα για τη λαμβουδίνη, το Triumeq δεν συνιστάται για ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min.

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, την αβακαβίρη και τη λαμβουδίνη σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης σε 10 εφήβους (12 έως 17 ετών) με λοίμωξη από HIV-1 που είχαν λάβει αντιρετροϊκή θεραπεία στο παρελθόν έδειξε ότι η άπαξ ημερησίως χορήγηση δόσης ντολουτεγκραβίρης 50 mg οδήγησε σε έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρήθηκε σε ενήλικες που έλαβαν ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε εφήβους που λαμβάνουν ημερήσια δόση αβακαβίρης των 600 mg και λαμιβουδίνης των 300 mg. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι είναι συγκρίσιμες με αυτές που αναφέρονται για τους ενήλικες.

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. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμιβουδίνης με βάση την επίδραση του φύλου στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

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 στόματος εφάπαξ χορήγηση δόσης σε Ιάπωνες φαίνεται παρόμοια με τις παρατηρούμενες παραμέτρους σε άτομα του Δυτικού Κόσμου (ΗΠΑ). Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης, της αβακαβίρης ή της λαμιβουδίνης με βάση την επίδραση της φυλής στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους.

Συνλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού υπέδειξε ότι η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για άτομα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β (βλέπε παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τις επιδράσεις του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμιβουδίνης σε ζώα, εκτός από το αρνητικό αποτέλεσμα μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε αρουραίους με την οποία ελέγχθηκε η επίδραση του συνδυασμού αβακαβίρης και λαμιβουδίνης.

Μεταλλαξιγόνο και καρκινογόνο δράση

Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιγόνο ή κλαστογόνο με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε τρωκτικά.

Η αβακαβίρη και η λαμβουδίνη δεν προκάλεσαν μεταλλάξεις σε βακτηριακές δοκιμές, αλλά, όπως άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα, αναστέλλουν την αντιγραφή του κυτταρικού DNA σε *in vitro* δοκιμασίες σε θηλαστικά, όπως η δοκιμασία λεμφώματος σε ποντικούς. Τα αποτελέσματα μιας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε αρουραίους με συνδυασμό αβακαβίρης και λαμβουδίνης ήταν αρνητικά.

Η λαμβουδίνη δεν έχει επιδείξει κάποια γονοτοξική δράση σε *in vivo* μελέτες. Η αβακαβίρη έχει μικρή πιθανότητα να προκαλέσει χρωμοσωμική βλάβη τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* σε μεγάλες συγκεντρώσεις.

Δεν έχει ελεγχθεί το καρκινογόνο δυναμικό του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης, αβακαβίρης και λαμβουδίνης. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνο σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους. Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς, η λαμβουδίνη δεν επέδειξε καμία καρκινογόνο δράση. Μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση αβακαβίρης σε ποντίκια και αρουραίους έδειξαν αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης κακοήθων και μη κακοήθων όγκων. Κακοήθεις όγκοι εμφανίστηκαν στον αδένα της ακροποσθίας στα άρρενα και στον κλειτοριδικό αδένα στα θήλεα και στα δύο είδη, καθώς και στο θυρεοειδή αδένα των αρρένων και το ήπαρ, την ουροδόχο κύστη, τους λεμφαδένες και το υποδόριο των θηλέων αρουαίων.

Η πλειονότητα αυτών των όγκων εμφανίστηκε στην υψηλότερη δόση της αβακαβίρης των 330 mg/kg/ημέρα στα ποντίκια και των 600 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους. Εξάιρεση αποτέλεσε ο όγκος του αδένα της ακροποσθίας, ο οποίος εμφανίστηκε στη δόση των 110 mg/kg σε ποντίκια. Η συστηματική έκθεση στο επίπεδο της μηδενικής δράσης στα ποντίκια και τους αρουραίους ήταν ισοδύναμη με 3 και 7 φορές τη συστηματική έκθεση στον άνθρωπο κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Παρότι η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων είναι άγνωστη, αυτά τα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο πιθανός κίνδυνος καρκινογένεσης στους ανθρώπους αντισταθμίζεται από τα κλινικά οφέλη.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης καθημερινής θεραπείας με υψηλές δόσεις ντολουτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από 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 38 και 1,5 φορές υψηλότερες από την κλινική έκθεση της 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 30 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/kg δόσης στον άνθρωπο (με βάση τα 50 kg στον άνθρωπο), και 11 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/m² δόσης στον άνθρωπο για μία συνολική ημερήσια κλινική δόση 50 mg.

Σε τοξικολογικές μελέτες, η αβακαβίρη έδειξε ότι αυξάνει το βάρος του ήπατος σε αρουραίους και πιθήκους. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος είναι άγνωστη. Δεν υπάρχουν στοιχεία από κλινικές μελέτες που να δείχνουν ότι η αβακαβίρη είναι ηπατοτοξική. Επιπροσθέτως, δεν έχει

παρατηρηθεί στον άνθρωπο αυτόματη επαγωγή του μεταβολισμού της αβακαβίρης ή επαγωγή του μεταβολισμού άλλων φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Έπειτα από χορήγηση αβακαβίρης για δύο χρόνια παρατηρήθηκε ήπια εκφύλιση του μυοκαρδίου σε καρδιές ποντικών και αρουραίων. Η συστηματική έκθεση ήταν ισοδύναμη με 7 και 21 φορές την αναμενόμενη συστηματική έκθεση στους ανθρώπους. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος δεν έχει προσδιορισθεί.

Αναπαραγωγική τοξικολογία

Μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας σε ζώα έδειξαν ότι η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη διαπερνούν τον πλακούντα.

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

Η από του στόματος χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντα κουνέλια σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 18 της κύησης δεν προκάλεσε αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (0,74 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αβακαβίρη και λαμιβουδίνη, με βάση την AUC). Σε κουνέλια, τοξικότητα για τη μητέρα (μειωμένη κατανάλωση τροφής, ελάχιστα/καθόλου κόπρανα/ούρα, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 1.000 mg/kg (0,74 φορές υψηλότερη της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με αβακαβίρη και λαμιβουδίνη, με βάση την AUC).

Η λαμιβουδίνη δεν είχε τερατογόνο δράση σε μελέτες σε ζώα, αλλά υπήρξαν ενδείξεις αύξησης των πρώιμων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά μικρές συστηματικές εκθέσεις, συγκρίσιμες με αυτές που επιτυγχάνονται στους ανθρώπους. Δεν παρατηρήθηκε παρόμοια επίδραση σε αρουραίους ακόμη και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση.

Η αβακαβίρη ήταν τοξική για το αναπτυσσόμενο έμβryo και το κύημα στους αρουραίους, αλλά όχι στα κουνέλια. Στα ευρήματα αυτά περιλαμβάνονται μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου, εμβρυϊκό οίδημα, αύξηση των σκελετικών αποκλίσεων/ δυσπλασιών, πρώιμοι ενδομήτριοι θάνατοι και τοκετοί νεκρών εμβρύων. Δε μπορεί να εξαχθεί κάποιο συμπέρασμα σχετικά με την πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης από την αβακαβίρη λόγω αυτής της εμβρυϊκής τοξικότητας.

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους έδειξαν ότι η ντολουτεγκραβίρη, η αβακαβίρη και η λαμιβουδίνη δεν επηρεάζουν τη γονιμότητα του αρσενικού ή του θηλυκού αρουραίου.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη (K29/32)

Άμυλο καρβοξυμεθυλωμένο νατρίουχο

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Πολυ(βινυλική) αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένη

Διοξείδιο του τιτανίου

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

Μαύρο οξείδιο του σιδήρου

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Να φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ώστε να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό.

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες θερμοκρασίας φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκές φιάλες HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με επένδυση πολυαιθυλενίου που παρέχει προστασία από τη θερμότητα. Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αφυγραντικό.

Οι πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε φιάλη των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων περιέχει αφυγραντικό.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/14/940/001

EU/1/14/940/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 2 Σεπτεμβρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 20 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

23 Ιουλίου 2020

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