

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

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

3. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tivicay ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας τουλάχιστον 6 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg που έχουν προσβληθεί από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ενήλικες

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

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg από του στόματος άπαξ ημερησίως.

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

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

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως.

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

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

Εφηβοί ηλικίας 12 ετών και άνω, έως κάτω των 18 ετών, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 20 kg

Σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 χωρίς ανοχή στην κατηγορία των ντεγκρασών, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg άπαξ ημερησίως. Εναλλακτικά, εάν προτιμάται, 25 mg μπορούν να λαμβάνονται δύο φορές την ημέρα (βλέπε παράγραφο 5.2). Σε περίπτωση ανοχής σε αναστολείς της ντεγκράσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δόσης της ντολουτεγκραβίρης σε εφήβους

Παιδιά ηλικίας από 6 ετών και άνω, έως κάτω των 12 ετών, με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg

Σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 χωρίς ανοχή στην κατηγορία των ντεγκρασών, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης καθορίζεται με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού (βλέπε Πίνακα 1 και παράγραφο 5.2).

Πίνακας 1 Συστάσεις παιδιατρικής δόσης για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βάρος σώματος (kg)	Δόση
14 έως κάτω από 20	40 mg άπαξ ημερησίως
20 και άνω	50 mg άπαξ ημερησίως

Εναλλακτικά, εάν προτιμάται, η δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 ίσες δόσεις, με μία δόση να λαμβάνεται το πρωί και μία δόση να λαμβάνεται το βράδυ (βλέπε Πίνακα 2 και παράγραφο 5.2).

Πίνακας 2 Εναλλακτικές συστάσεις παιδιατρικής δόσης για επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Βάρος σώματος (kg)	Δόση
14 έως λιγότερο από 20	20 mg δύο φορές την ημέρα
20 ή μεγαλύτερο	25 mg δύο φορές την ημέρα

Σε περίπτωση αντοχής σε αναστολείς της ιντεγκράσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δόσης της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιά.

Διασπειρόμενα δισκία

Το Tivicay διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg. Το Tivicay διατίθεται ως διασπειρόμενα δισκία για ασθενείς ηλικίας 4 εβδομάδων και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 3 kg, ή για ασθενείς στους οποίους τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν είναι κατάλληλα. Οι ασθενείς μπορούν να μεταπηδήσουν από τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία στα διασπειρόμενα δισκία και αντιστρόφως. Ωστόσο, η βιοδιαθεσιμότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και των διασπειρόμενων δισκίων δεν είναι συγκρίσιμη, ως εκ τούτου δεν είναι εναλλάξιμα με βάση τα χιλιοστόγραμμα (βλέπε παράγραφο 5.2). Για παράδειγμα, η συνιστώμενη δόση ενηλίκων για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία είναι 50 mg έναντι 30 mg για τα διασπειρόμενα δισκία. Οι ασθενείς που αλλάζουν μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και διασπειρόμενων δισκίων πρέπει να ακολουθούν τις συστάσεις δοσολογίας που είναι ειδικές για το σκεύασμα.

Χαμένες δόσεις

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

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ντολουτεγκραβίρη διατίθεται επίσης σε διασπειρόμενα δισκία για παιδιά ηλικίας 4 εβδομάδων και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 3 kg. Ωστόσο, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 εβδομάδων ή σωματικού βάρους κάτω των 3 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Σε περίπτωση αντοχής σε αναστολείς της ιντεγκράσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δόσης της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιά και εφήβους. Τα δεδομένα που διατίθενται σήμερα, περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Χρήση από του στόματος.

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

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

Για τη μείωση του κινδύνου πνιγμού, οι ασθενείς δεν πρέπει να καταπίνουν πάνω από ένα δισκίο τη φορά, και όπου είναι δυνατόν, τα παιδιά σωματικού βάρους 14 έως κάτω των 20 kg θα πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνουν το σκεύασμα των διασπειρόμενων δισκίων.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Φαρμακευτικά προϊόντα με στενά θεραπευτικά παράθυρα που είναι υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2), συμπεριλαμβανομένης χωρίς περιορισμό της φαμπριδίνης (γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη, βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Αντοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών ειδικού ενδιαφέροντος

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

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης

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

Ανοδος στις ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη. Συνιστάται η παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C. Θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη επιμέλεια όσον

αφορά την έναρξη ή τη διατήρηση αποτελεσματικής θεραπείας κατά της ηπατίτιδας Β (σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας) όταν ξεκινά θεραπεία με βάση τη ντολουτεγκραβίρη σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ευκαιριακές λοιμώξεις

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

Αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων

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

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

Οστεονέκρωση

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

Σωματικό βάρος και παράμετροι του μεταβολισμού

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

Λαμβουδίνη και ντολουτεγκραβίρη

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

Έκδοχα

Το Tivicay περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων παραγόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρη

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

Η ντολουτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από το UGT1A1. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί επίσης υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, και BCRP. Ως εκ τούτου, τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν αυτά τα ένζυμα ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα, ελαττώνοντας τη θεραπευτική του δράση (βλέπε Πίνακα 3). Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 3).

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένους αντιόξινους παράγοντες (βλέπε Πίνακα 3).

Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων παραγόντων

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

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε το νεφρικό μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) και το μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1. *In vivo*, παρατηρήθηκε στους ασθενείς μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης κατά 10-14% (το κλάσμα απέκκρισης που εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω του OCT2 και του MATE-1). *In vivo*, η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OCT2 και/ή το MATE-1 (π.χ., φαμπριδίνη [γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη], μετφορμίνη) (βλέπε Πίνακα 3).

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

Οι καθορισμένες και οι θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη-αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ της ντολουτεγκραβίρης και των συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων παρατίθενται στον Πίνακα 3 (η αύξηση συμβολίζεται με «↑», η μείωση με «↓», η μη μεταβολή με «↔», η περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου ως «AUC», η μέγιστη παρατηρούμενη συγκέντρωση ως «C_{max}» και η συγκέντρωση στο τέλος του μεσοδιαστήματος χορήγησης των δόσεων ως «C_t»).

Πίνακας 3: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
--	----------------------	--

	Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	
HIV-1 Αντι-υικοί Παράγοντες		
<i>Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης</i>		
Ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_t ↓ 88%</p> <p>Ετραβιρίνη ↔ (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)</p>	<p>Η ετραβιρίνη χορηγούμενη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης προκάλεσε μείωση της συγκέντρωσης της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχρησιάζεται με ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η ντολουτεγκραβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ετραβιρίνη χωρίς τη συγχρήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, νταρουναβίρης/ριτοναβίρης ή λοπιναβίρης/ριτοναβίρης σε ασθενείς με αντοχή σε INI (βλέπε περισσότερα στον παρακάτω πίνακα).</p>
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη + ετραβιρίνη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_t ↑ 28%</p> <p>LPV ↔ RTV ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη + ετραβιρίνη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_t ↓ 36%</p> <p>DRV ↔ RTV ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Εφαβιρένζη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_t ↓ 75%</p> <p>Εφαβιρένζη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)</p>	<p>Κατά τη συγχρήγηση με εφαβιρένζη, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δις ημερησίως. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν την εφαβιρένζη (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
Νεβιραπίνη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται παρόμοια μείωση της έκθεσης με την εφαβιρένζη, λόγω επαγωγής)</p>	<p>Κατά τη συγχρήγηση με νεβιραπίνη η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δις ημερησίως. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται</p>

		υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν την νεβιραπίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ρίλιβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Ρίλιβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης</i>		
Τενοφοβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Τενοφοβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αναστολείς Πρωτεάσης</i>		
Αταζαναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ Αταζαναβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (αναστολή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Το Tivicay δεν θα πρέπει να χορηγείται σε δόση μεγαλύτερη από 50 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.2) λόγω έλλειψης δεδομένων.
Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (αναστολή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Το Tivicay δεν θα πρέπει να χορηγείται σε δόση μεγαλύτερη από 50 mg δύο φορές ημερησίως σε συνδυασμό με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.2) λόγω έλλειψης δεδομένων.
Τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (TPV+RTV)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχρηγείται με τιπραναβίρη/ριτοναβίρη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη (FPV+RTV)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε περίπτωση που δεν υπάρχει αντοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί οι οποίοι δεν περιλαμβάνουν φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη
Νταρουναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

	(επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Άλλοι Αντι-υικοί παράγοντες		
Δακλατασβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Δακλατασβίρη ↔	Η δακλατασβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η ντολουτεγκραβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της δακλατασβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Άλλοι παράγοντες		
<i>Αναστολέας διαύλων καλίου</i>		
Φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη)	Φαμπριδίνη ↑	Η 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 ντολουτεγκραβίρη αντενδείκνυται.
<i>Αντιεπιληπτικά</i>		
Καρβαμαζεπίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με καρβαμαζεπίνη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί παράγοντες αντί της καρβαμαζεπίνης όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με αντοχή σε INI.
Οξκαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δύο φορές ημερησίως όταν συγχορηγείται με αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με αντοχή σε INI.
<i>Αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών</i>		
Κετοконаζόλη Φλουконаζόλη Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Βάσει στοιχείων από άλλους αναστολείς του CYP3A4, δεν αναμένεται αξιοσημείωτη αύξηση.
<i>Φυτικά προϊόντα</i>		
Υπερικόν το διάτρητο (St John's Wort)	Ντολουτεγκραβίρη ↓	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι 50 mg δύο φορές

	(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)	ημερησίως όταν συγχορηγείται με υπερικόν το διάτρητο. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασιζόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν υπερικόν το διάτρητο όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με ανοχή σε INI.
<i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i>		
Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο πρέπει να λαμβάνονται σε επαρκώς διαφορετικό χρόνο από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα ασβεστίου	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες πρέπει να λαμβάνονται σε επαρκώς διαφορετικό χρόνο από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα σιδήρου	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	
Πολυβιταμίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιδιαβητικά</i>		
Μετφορμίνη	Μετφορμίνη ↑ Όταν συγχορηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg άπαξ ημερησίως: Μετφορμίνη AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Όταν συγχορηγείται με ντολουτεγκραβίρη 50 mg δύο φορές ημερησίως: Μετφορμίνη AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχορήγησης ντολουτεγκραβίρης με μετφορμίνη, προκειμένου να διατηρηθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά τη συγχορήγηση με ντολουτεγκραβίρη, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης της μετφορμίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Αντιμυκοβακτηριακά</i>		

Ριφαμπικίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρη για ενήλικες είναι 50 mg δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη επί απουσίας αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασιζόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ριφαμπουτίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Λαμβανόμενα από το στόμα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και Norelgestromin (NGMN)	Ντολουτεγκραβίρη ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε φαρμακοδυναμική επίδραση στην Ωχρινοτρόπο Ορμόνη (LH), την Ωοθυλακιοτρόπο Ορμόνη (FSH) και την προγεστερόνη. Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με τη ντολουτεγκραβίρη.
<i>Αναλγητικά</i>		
Μεθαδόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ Μεθαδόνη ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	Για κανένα παράγοντα δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο βλαβών του νευρικού σωλήνα με τη ντολουτεγκραβίρη (ένα συστατικό του Tivicay, 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 ντολουτεγκραβίρη 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 έμμηνου ρύση). Εάν επιβεβαιωθεί εγκυμοσύνη κατά το πρώτο τρίμηνο ενώ η ασθενής λαμβάνει ντολουτεγκραβίρη, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης της ντολουτεγκραβίρης 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 δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου της κύησης εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στα νεογνά/βρέφη.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρούνται τουλάχιστον πιθανώς σχετιζόμενες με τη ντολουτεγκραβίρη παρατίθενται κατά κατηγορία οργανικού συστήματος και απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως

εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$) έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$).

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

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

** βλέπε παρακάτω «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

*** σε συνδυασμό με αυξημένες τρανσαμινάσες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

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

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Στις μελέτες Φάσης III επετράπη η ένταξη ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C υπό την προϋπόθεση ότι οι τιμές αναφοράς των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων δεν υπερβέβαιαν το πενταπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN). Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας των ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν υψηλότερα στην υποομάδα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C για όλες τις θεραπευτικές ομάδες. Αυξήσεις στις ηπατικές βιοχημικές παραμέτρους που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη, ιδιαίτερα σε εκείνους των οποίων η θεραπεία κατά της ηπατίτιδας Β αποσύρθηκε (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης

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

Μεταβολικές παράμετροι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από τις εν εξελίξει μελέτες P1093 (ING112578) και ODYSSEY (201296) σε 172 βρέφη, παιδιά και εφήβους (ηλικίας από 4 εβδομάδων και άνω, έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 3 kg) που έλαβαν τις συνιστώμενες δόσεις επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή διασπειρόμενων δισκίων άπαξ ημερησίως, δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετοι τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών πέραν εκείνων που παρατηρήθηκαν στον ενήλικο πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, άλλα αντι-ικά, κωδικός ATC: J05AJ03

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

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

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

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

Επίδραση του ανθρώπινου ορού

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

Αντοχή

Αντοχή in vitro

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

Σε περαιτέρω πειράματα επιλογής με χρήση κλινικών απομονωθέντων στελεχών του υποτύπου B, παρατηρήθηκε η μετάλλαξη R263K και στα πέντε απομονωθέντα στελέχη (μετά από 20 εβδομάδες και μετέπειτα). Για τα απομονωθέντα στελέχη υποτύπων C (n=2) και A/G (n=2) επιλέχθηκαν η αντικατάσταση στο γονίδιο της ιντεγκράσης R263K σε ένα απομονωθέν στέλεχος και η G118R σε δύο απομονωθέντα στελέχη. Στο κλινικό πρόγραμμα, η R263K αναφέρθηκε σε δύο μεμονωμένους ασθενείς με υποτύπους B και C που είχαν λάβει στο παρελθόν ART αλλά όχι INI, ωστόσο χωρίς επιδράσεις στην ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη *in vitro*. Η G118R μειώνει την ευαισθησία στη ντολουτεγκραβίρη σε ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις (FC 10), αλλά δεν 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 ευαισθησία *in vitro* της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένες μεταλλάξεις. Όταν οι μεταλλάξεις που αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις που σχετίζονται με τους αναστολείς της ιντεγκράσης (για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη) προστίθενται σε αυτές τις πρωτογενείς

μεταλλάξεις σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις, η ευαισθησία της ντολουτεγκραβίρης παραμένει αμετάβλητη (FC <2 έναντι του ιού φυσικού τύπου), εκτός από την περίπτωση των μεταλλάξεων Q148, όπου μια FC της τάξεως του 5-10 ή μεγαλύτερη παρατηρείται με τους συνδυασμούς ορισμένων δευτερογενών μεταλλάξεων. Η επίδραση των μεταλλάξεων Q148 (H/R/K) επαληθεύτηκε επίσης σε πειράματα διέλευσης με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις. Σε πειράματα διαδοχικής διέλευσης με στέλεχος NL432, ξεκινώντας με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις που υποκρύπτουν N155H ή E92Q, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω επιλογή αντοχής (FC αμετάβλητη περίπου 1). Αντίθετα, ξεκινώντας με μεταλλαγμένους ιούς που υποκρύπτουν την μετάλλαξη Q148H (FC 1), παρατηρήθηκαν διάφορες δευτερογενείς μεταλλάξεις με επακόλουθη αύξηση των τιμών FC >10.

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

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

Αντοχή in vivo

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης IIb και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των ιντεγκρασών ή των NRTI (n=1.118, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων). Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + λαμβουδίνη στις μελέτες GEMINI έως την εβδομάδα 144 (n=716), δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των ιντεγκρασών ή των νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTI).

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

Σε περιπτώσεις παρουσίας αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών (μελέτη VIKING-3) οι ακόλουθες μεταλλάξεις επιλέχθηκαν σε 32 ασθενείς με οριζόμενη από το πρωτόκολλο ιολογική αποτυχία (PDVF) έως την εβδομάδα 24 και με ζεύγη γονοτύπων (όλοι αντιμετωπίστηκαν με ντολουτεγκραβίρη 50 mg δις ημερησίως + βελτιστοποιημένους βασικούς παράγοντες): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), και N155H (n=1) και E157E/Q (n=1). Η ανάδειξη αντοχής στην ιντεγκράση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τυπικά εμφανίστηκε σε ασθενείς με ιστορικό μετάλλαξης Q148 (αρχική ή ιστορική). Πέντε επιπλέον ασθενείς παρουσίασαν PDVF μεταξύ των εβδομάδων 24 και 48, και 2 εκ των 5 είχαν οφειλόμενες στη θεραπεία μεταλλάξεις. Οι οφειλόμενες στη θεραπεία μεταλλάξεις ή οι συνδυασμοί μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν ήταν οι L74I (n=1) και N155H (n=2).

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

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με αποτυχία σε θεραπείες στο παρελθόν αλλά πρωτοθεραπευόμενους με την κατηγορία των ιντεγκρασών, παρατηρήθηκε η σχετιζόμενη με αναστολείς της ιντεγκράσης αντικατάσταση

G118R σε 5/159 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη χορηγούμενη σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους πέντε συμμετέχοντες, οι 4 είχαν τις ακόλουθες επιπλέον σχετιζόμενες με την ντεγκράση αντικαταστάσεις: L74M, E138E/K, E92E/Q και T66I. Τέσσερις από τους 5 συμμετέχοντες με εμφανιζόμενη αντικατάσταση G118R είχαν διαθέσιμα φαινοτυπικά δεδομένα. Η FC της ντολουτεγκραβίρης (πολλαπλάσια μεταβολή σε σύγκριση με τον ιό φυσικού τύπου) για αυτούς τους τέσσερις συμμετέχοντες κυμαίνονταν από εξαπλάσια έως εικοσιπενταπλάσια.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ασθενείς που δεν έχουν θεραπευτεί στο παρελθόν

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

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

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

Στον Πίνακα 5 παρατίθενται το κύριο καταληκτικό σημείο και άλλες εκβάσεις της εβδομάδας 48 (συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές συμμεταβλητές αναφοράς) για τις μελέτες SPRING-2 και SINGLE.

Πίνακας 5 Ανταπόκριση στις μελέτες SPRING-2 και SINGLE στις 48 Εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot, <50 αντίγραφα/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Ντολουτεγκραβίρη 50 mg Άπαξ Ημερησίως + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg Δις Ημερησίως + 2 NRTI N=411	Ντολουτεγκραβίρη 50 mg + ABC/3TC Άπαξ Ημερησίως N=414	EFV/TDF/FTC Άπαξ Ημερησίως N=419
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	88%	85%	88%	81%

Διαφορά της θεραπείας*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL βάσει συμμεταβλητών αναφοράς				
Αρχικό επίπεδο Ιικού Φορτίου (αντίγραφα/mL)				
≤100.000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 έως <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Βασική θεραπεία NRTI				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Φύλο				
Άνδρας	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Γυναίκα	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Φυλή				
Λευκοί	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Αφρικανοαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλοι	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Ηλικία (έτη)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Διάμεση μεταβολή των CD4 από την έναρξη της μελέτης	230	230	246‡	187‡
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. † Περιλαμβάνονται ασθενείς που άλλαξαν κατηγορία BR ή άλλαξαν σε BR που δεν επιτρεπόταν από το πρωτόκολλο ή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας πριν την Εβδομάδα 48 (μόνο για τη μελέτη SPRING-2), ασθενείς που διέκοψαν πριν την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα στο χρονικό περιθώριο των 48 εβδομάδων. ‡ Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά της θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική (p<0,001)</p>				

Την εβδομάδα 48, η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν κατώτερη της ραλτεγκραβίρης στη μελέτη SPRING-2, ενώ στη μελέτη SINGLE, ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης + ABC/3TC ήταν ανώτερος του συνδυασμού εφαιβιρένζης/TDF/FTC (p=0,003), όπως φαίνεται στον πίνακα 5 παραπάνω. Στη μελέτη SINGLE, ο διάμεσος χρόνος έως την ιολογική καταστολή ήταν βραχύτερος στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (28 έναντι 84 ημερών, (p<0,0001, ανάλυση προκαθορισμένη και προσαρμοσμένη ως προς την πολλαπλότητα).

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

Στη μελέτη FLAMINGO (ING114915), μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη, 484 ενήλικες με λοίμωξη από HIV-1 οι οποίοι δεν είχαν λάβει θεραπεία στο

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

Στις παρόμοιες, διάρκειας 148 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες GEMINI-1 (204861) και GEMINI-2 (205543), 1.433 ενήλικες συμμετέχοντες με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σχήμα δύο φαρμάκων με ντολουτέγκραβίρη 50 mg και λαμβουδίνη 300 mg μία φορά την ημέρα, είτε σε σχήμα τριών φαρμάκων με ντολουτέγκραβίρη 50 mg μία φορά την ημέρα και σταθερή δόση TDF/FTC. Οι ασθενείς εντάχθηκαν με HIV-1 RNA πλάσματος στην προκαταρκτική αξιολόγηση 1.000 αντίγραφα/mL έως ≤500.000 αντίγραφα/mL. Κατά την έναρξη, στη συγκεντρωτική ανάλυση των δύο μελετών, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 33 έτη, το 15% ήταν γυναίκες, το 31% ήταν μη λευκής φυλής, το 6% είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C και το 9% ήταν Σταδίου 3 κατά CDC. Περίπου ένα τρίτο των ασθενών είχαν λοίμωξη από HIV υποτύπου εκτός του B. Τα χαρακτηριστικά αυτά ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Η ιολογική καταστολή (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) στην ομάδα της ντολουτέγκραβίρης με λαμβουδίνη ήταν μη κατώτερη από ότι στην ομάδα της ντολουτέγκραβίρης με TDF/FTC στις 48 εβδομάδες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6. Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης ήταν σε συμφωνία με εκείνα των επιμέρους μελετών, στις οποίες το κύριο καταληκτικό σημείο (διαφορά στην αναλογία HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/mL την εβδομάδα 48 με βάση τον αλγόριθμο Snapshot). Η προσαρμοσμένη διαφορά ήταν -2,6% (95% CI, -6,7, 1,5) για τη μελέτη GEMINI-1 και -0,7% (95% CI, -4,3, 2,9) για τη μελέτη GEMINI-2 με προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 10%.

Πίνακας 6 Ανταπόκριση (<50 αντίγραφα/ml, snapshot) στις μελέτες GEMINI 1 + 2, συγκεντρωτικά δεδομένα την Εβδομάδα 48.

	Ντολουτεγκραβίρη + 3TC (N=716) n/N (%)	Ντολουτεγκραβίρη + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Όλοι οι ασθενείς	655/716 (91)	669/717 (93)
	προσαρμοσμένη διαφορά -1,7% (CI 95 -4,4, 1,1) ^a	
Βάσει HIV-1 RNA στην έναρξη		
≤100.000 αντίγραφα/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 αντίγραφα/mL	129/140 (92)	138/153 (92)
Βάσει CD4+		
≤200 κύτταρα/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 κύτταρα/ mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Ανά υποτύπο HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Μη B	231/249 (93)	217/229 (95)
Ιολογική διαφυγή έως την εβδομάδα 48 ^b		
	6 (<1)	4 (<1)
Μέση μεταβολή στον αριθμό των CD4 από την έναρξη έως την Εβδομάδα 48, κύτταρα/ mm ³	224	217
^a προσαρμογή με βάση τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη: HIV-1 RNA πλάσματος (≤100.000 αντίγραφα/mL έναντι. >100.000 αντιγράφων/mL) και αριθμός CD4+ κυττάρων (≤200 κύτταρα/mm ³ έναντι >200 κυττάρων/mm ³).		

^b Επιβεβαιωμένα επίπεδα HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 200 αντίγραφα/mL μετά από προηγούμενη επιβεβαιωμένη καταστολή σε επίπεδα < 200 αντίγραφα/mL.

Στις 96 εβδομάδες και στις 144 εβδομάδες στις μελέτες GEMINI, το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για την προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας του ποσοστού των ατόμων με HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL (snapshot) ήταν μεγαλύτερο από το περιθώριο μη κατωτερότητας -10%, για τις μεμονωμένες μελέτες καθώς και τη συγκεντρωτική ανάλυση, βλέπε Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Ιολογικά αποτελέσματα (αλγόριθμος snapshot) στις μελέτες GEMINI 1 + 2, συγκεντρωτικά δεδομένα στις Εβδομάδες 96 και 144

	GEMINI-1 and GEMINI-2 συγκεντρωτικά δεδομένα*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Εβδομάδα 96		Εβδομάδα 144	
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	86%	90%	82%	84%
Διαφορά της θεραπείας[†] (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	-3,4% (-6,7, 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Ιολογική μη ανταπόκριση	3%	2%	3%	3%
<u>Αιτίες</u>				
Δεδομένα στο χρονικό περιθώριο, ≥ 50 cps/mL	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
Διακοπή, έλλειψη αποτελεσματικότητας	1%	$< 1\%$	1%	$< 1\%$
Διακοπή, άλλοι λόγοι, ≥ 50 cps/mL	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	2%
Μεταβολή στην ART	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
Μη ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο Εβδομάδα 96/Εβδομάδα 144	11%	9%	15%	14%
<u>Αιτίες</u>				
Διακοπή μελέτης λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ή θανάτου	3%	3%	4%	4%
Διακοπή μελέτης για άλλους λόγους	8%	5%	11%	9%
Απώλεια παρακολούθησης	3%	1%	3%	3%
Απόσυρση συγκατάθεσης	3%	2%	4%	3%
Αποκλίσεις από το πρωτόκολλο	1%	1%	2%	1%
Απόφαση γιατρών	1%	$< 1\%$	2%	1%
Απωλεσθέντα δεδομένα στο χρονικό περιθώριο, στη μελέτη	0%	$< 1\%$	$< 1\%$	$< 1\%$
DTG=Ντολουτεγκραβίρη				
* Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης είναι σύμφωνα με εκείνα των μεμονωμένων μελετών.				
† Βασισμένο σε στρωματοποιημένη ανάλυση CMH που προσαρμόζεται στους ακόλουθους βασικούς παράγοντες διαστρωμάτωσης: RNA πλάσματος HIV-1 (≤ 100.000 c/mL έναντι > 100.000 c/mL) και αριθμό κυττάρων CD4+ (≤ 200 κύτταρα/mm ³ έναντι > 200 κύτταρα/mm ³). Η ομαδοποιημένη ανάλυση επίσης στρωματοποιήθηκε ανά μελέτη. Αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα περιθώριο μη κατωτερότητας 10%.				
N = Αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας				

Η μέση αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD4+ T κυττάρων έως την εβδομάδα 144 ήταν 302 κύτταρα/mm³ στον βραχίονα ντολουτεγκραβίρη και λαμβιβουδίνη και 300 κύτταρα/mm³ στο βραχίονα ντολουτεγκραβίρη και τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη.

Αντοχή οφειλόμενη στη θεραπεία σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με αποτυχία στη θεραπεία

Στη διάρκεια των 96 εβδομάδων θεραπείας στη μελέτη SPRING-2 και στη μελέτη FLAMINGO και σε 144 εβδομάδες στη μελέτη SINGLE στα σκέλη που περιείχαν ντολουτεγκραβίρη, δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις οφειλόμενης στη θεραπεία πρωτογενούς αντοχής στην κατηγορία των αναστολέων ιντεγκράσης

ή των NRTI. Στα σκέλη που περιείχαν φάρμακο σύγκρισης, παρατηρήθηκε η ίδια απουσία οφειλόμενης στη θεραπεία ανοτοχής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη στη μελέτη FLAMINGO. Στη μελέτη SPRING-2, τέσσερις ασθενείς στο σκέλος της ραλτεγκραβίρης απέτυχαν στη θεραπεία με εμφάνιση μειζόνων μεταλλάξεων NRTI, ενώ ένας ασθενής εμφάνισε ανοτοχή στη ραλτεγκραβίρη. Στη μελέτη SINGLE, έξι ασθενείς στο σκέλος EFV/TDF/FTC απέτυχαν στη θεραπεία με εμφάνιση μεταλλάξεων σχετιζόμενων με ανοτοχή NNRTI, ενώ ένας εμφάνισε μείζονα μετάλλαξη NRTI. Έως τις 144 εβδομάδες στις μελέτες GEMINI-1 και GEMINI-2 δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις εμφάνισης ανοτοχής στην κατηγορίες των ντεγκρασών ή των NRTI στο σκέλος ντολουτεγκραβίρη+3TC ή στο σκέλος σύγκρισης ντολουτεγκραβίρη+ TDF/FTC.

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

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

Στον Πίνακα 8 παρατίθενται οι εκβάσεις της Εβδομάδας 48 (συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές συμμεταβλητές αναφοράς) για τη μελέτη SAILING.

Πίνακας 87 Ανταπόκριση στη μελέτη SAILING στις 48 Εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot, <50 αντίγραφα/mL)

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

Γυναίκα	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Φυλή		
Λευκοί	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Αφροαμερικανού/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλοι	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Ηλικία (έτη)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Υπότυπος HIV		
Υπότυπος B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Υπότυπος C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Άλλο†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Μέση αύξηση των κυττάρων CD4+ T (κύτταρα/mm ³)	162	153
‡ Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. § 4 ασθενείς εξαιρέθηκαν από την ανάλυση αποτελεσματικότητας λόγω αξιοπιστίας δεδομένων σε ένα κέντρο της μελέτης *Η Βαθμολογία Γονοτυπικής Ευαισθησίας (GSS) ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός ART σε BR στον οποίο το απομονωθέν στέλεχος του ασθενούς παρουσίασε ευαισθησία κατά την έναρξη της μελέτης βάσει δοκιμασιών γονοτυπικής αντοχής. †Στους λοιπούς υποτύπους συμπεριλαμβάνονται: Συνδυασμός υποτύπων (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), όλοι οι άλλοι <10.		

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

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

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

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

Η μέση μεταβολή του HIV RNA από την έναρξη της μελέτης την ημέρα 8 (κύριο καταληκτικό σημείο) ήταν -1,4log₁₀ αντίγραφα/mL (95% CI -1,3 – -1,5log₁₀, p<0,001). Η ανταπόκριση συσχετίστηκε με την αρχική οδό μετάλλαξης INI, όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Ιολογική ανταπόκριση (ημέρα 8) μετά από 7 ημέρες λειτουργικής μονοθεραπείας σε ασθενείς με RAL/EVG ως μέρος του τρέχοντος αποτυχημένου θεραπευτικού σχήματος, μελέτη VIKING 3

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

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

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

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

Η ανταπόκριση ήταν χαμηλότερη στην περίπτωση παρουσίας της μετάλλαξης Q148 κατά την έναρξη της μελέτης, και ιδιαίτερα μαζί με την παρουσία ≥2 δευτερογενών μεταλλάξεων, Πίνακας 10. Η συνολική βαθμολογία ευαισθησίας (OSS) του βελτιστοποιημένου θεραπευτικού σχήματος (OBR) δεν σχετίστηκε με την ανταπόκριση την Εβδομάδα 24 ούτε με την ανταπόκριση την εβδομάδα 48.

Πίνακας 10 Ανταπόκριση με βάση την Αντοχή κατά την Έναρξη της Μελέτης, VIKING-3. Πληθυσμός VO (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL, αλγόριθμος Snapshot)

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

¹ Μόνο ιστορική ή φαινοτυπική ένδειξη αντοχής INI.

² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q

³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

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

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

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία εν εξελίξει πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη Φάσης I/II, διάρκειας 48 εβδομάδων (P1093/ING112578), αξιολογήθηκαν οι παράμετροι φαρμακοκινητικής, η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και των διασπειρόμενων δισκίων ντολουτεγκραβίρης μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση σε συνδυασμένα σχήματα σε βρέφη, παιδιά και εφήβους με λοίμωξη από τον HIV-1, ηλικίας ≥ 4 εβδομάδων έως < 18 ετών, η πλειοψηφία των οποίων είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (Πίνακας 11) περιλαμβάνουν συμμετέχοντες που έλαβαν τις συνιστώμενες άπαξ ημερησίως δόσεις επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή διασπειρόμενων δισκίων.

Πίνακας 11 Αντι-ική και ανοσολογική δράση έως την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 48 σε παιδιατρικούς ασθενείς

	Εβδομάδα 24 N=75		Εβδομάδα 48 N=66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Ποσοστό συμμετεχόντων με HIV RNA <50 αντίγραφα/mL ^{α,β}	42/75	56 (44,1, 67,5)	43/66	65,2 (52,4, 76,5)
Ποσοστό συμμετεχόντων με HIV RNA <400 αντίγραφα/mL ^β	62/75	82,7 (72,2, 90,4)	53/66	80,3 (68,7, 89,1)
	Διάμεση τιμή (n)	(Q1, Q3)	Διάμεση τιμή (n)	(Q1, Q3)
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον αριθμό των CD4+ κυττάρων (κύτταρα/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
Q1, Q3= Πρώτο και τρίτο τεταρτημόριο, αντίστοιχα.				
^α Τα αποτελέσματα <200 αντίγραφα/mL από τον έλεγχο του HIV-1 RNA χρησιμοποιώντας LLOD 200 αντίγραφα/mL περικόπηκαν στα >50 αντίγραφα/mL σε αυτή την ανάλυση				
^β Στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε αλγόριθμος Snapshot				

Στους ασθενείς που εμφάνισαν ιολογική αποτυχία, 5/36 απέκτησαν τη σχετιζόμενη με αναστολέα ιντεγκράσης μετάλλαξη αντικατάστασης G118R. Από αυτούς τους πέντε συμμετέχοντες, οι 4 είχαν τις ακόλουθες επιπλέον σχετιζόμενες με την ιντεγκράση αντικαταστάσεις: L74M, E138E/K, E92E/Q και T66I Τέσσερις από τους 5 συμμετέχοντες με εμφανιζόμενη μετάλλαξη αντικατάστασης G118R είχαν διαθέσιμα φαινοτυπικά δεδομένα. Η FC της ντολουτεγκραβίρης (πολλαπλάσια μεταβολή σε σύγκριση με τον ιό φυσικού τύπου) για αυτούς τους τέσσερις συμμετέχοντες κυμαίνονταν από εξαπλάσια έως εικοσιπενταπλάσια.

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία δεν έχουν την ίδια βιοδιαθεσιμότητα. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα των διασπειρόμενων δισκίων είναι περίπου 1,6 φορές υψηλότερη συγκριτικά με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Συνεπώς, μία δόση 50 mg ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενη ως επικαλυμμένο(α) με λεπτό υμένιο δισκίο(α) θα παρέχει παρόμοια έκθεση με μία δόση 30 mg ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενη ως έξι διασπειρόμενα δισκία των 5 mg. Ομοίως, μία δόση 40 mg ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενη ως τέσσερα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg θα παρέχει συγκρίσιμη έκθεση με μία δόση 25 mg ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενη ως πέντε διασπειρόμενα δισκία των 5 mg.

Απορρόφηση

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

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

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει καθοριστεί.

Κατανομή

Η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 17 L έως 20 L σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η δέσμευση της ντολουτεγκραβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης. Τα ολικά ποσοστά σχετιζόμενων με το φάρμακο συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο αίμα και το πλάσμα κυμαίνονταν κατά μέσο όρο από 0,441 έως 0,535, υποδεικνύοντας ελάχιστη συσχέτιση της ραδιενέργειας με τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα αυξάνεται σε χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

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

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

Βιομετασχηματισμός

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

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν επέδειξε άμεση ή επέδειξε ασθενή αναστολή ($IC_{50} > 50 \mu M$) των ενζύμων του κυτοχρώματος P₄₅₀ (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, της γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1 ή UGT2B7, ή των μεταφορέων

Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ή MRP4. *In vitro*, η ντολουτεγκραβίρη δεν επήγαγε τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Βάσει αυτών των στοιχείων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα κύριων ενζύμων ή μεταφορέων (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Αποβολή

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

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

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

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιά

Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενης άπαξ ημερησίως σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και διασπειρόμενων δισκίων σε βρέφη, παιδιά και εφήβους με λοίμωξη από HIV-1

ηλικίας ≥ 4 εβδομάδων έως < 18 ετών, αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη (P1093/ING112578 και ODYSSEY/201296). Η προσομοιωμένη έκθεση στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση με δόσεις άπαξ ημερησίως βασιζόμενες στο εύρος του σωματικού βάρους συνοψίζεται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Σύνοψη των προσομοιωμένων παραμέτρων PK της Ντολουτεγκραβίρης με άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις με βάση το εύρος του σωματικού βάρους σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Δοσολογική μορφή ντολουτεγκραβίρης ^α	Άπαξ ημερησίως δόση (mg)	PK παράμετρος Γεωμετρική μέση τιμή (90% CI)		
			C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg*h/mL)	C _{24h} (ng/mL)
3 έως <6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1070 (247, 3830)
6 έως <10 ^β	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1240 (257, 4580)
6 έως <10 ^γ	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4150)
10 έως <14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102, 3340)
14 έως <20	DT	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150, 4260)
20 έως <25	DT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137, 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1080 (178, 4690)
25 έως <30	FCT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4250)
30 έως <35	FCT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4020)
≥35	FCT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3310)
Στόχος: Γεωμετρική μέση τιμή				46 (37-134)	995 (697-2260)
DT=διασπειρόμενο δισκίο FCT=επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο α. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης DT είναι ~1,6 φορές υψηλότερη από εκείνη της ντολουτεγκραβίρης FCT. β. Ηλικίας <6 μηνών γ. Ηλικίας ≥6 μηνών					

Η προσομοιωμένη έκθεση στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση με εναλλακτικές δόσεις ανά εύρος βάρους δύο φορές ημερησίως συνοψίζεται στον Πίνακα 13. Σε αντίθεση με τη δόση άπαξ ημερησίως, τα προσομοιωμένα δεδομένα για εναλλακτική δόση δύο φορές την ημέρα δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές δοκιμές.

Πίνακας 13 Περίληψη των προσομοιωμένων φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ντολουτεγκραβίρης σε εναλλακτικά δύο φορές την ημέρα δόσεις ανά εύρος σωματικού βάρους σε παιδιατρικά άτομα με HIV-1

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Δοσολογική μορφή ντολουτεγκραβίρης ^α	Δόση δύο φορές την ημέρα (mg)	PK παράμετρος Γεωμετρική μέση τιμή (90% CI)		
			C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)	C _{24h} (ng/mL)
6 to <10 ^β	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1760 (509, 5330)
6 to <10 ^γ	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2190 (565, 6960)
10 to <14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1400 (351, 4480)
14 to <20	DT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1890 (482, 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1840 (496, 5650)
20 to <25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1690 (455, 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2040 (567, 6250)
25 to <30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1580 (414, 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1910 (530, 5760)
30 to <35	FCT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)

DT=διασπειρόμενο δισκίο
FCT=επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
α. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης DT είναι ~1,6 φορές υψηλότερη από εκείνη της ντολουτεγκραβίρης FCT.
β. Ηλικίας <6 μηνών
γ. Ηλικίας ≥6 μηνών

Ηλικιωμένοι

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ήσσονα οδό αποβολής για τη ντολουτεγκραβίρη. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φαρμακοκινητικής της ντολουτεγκραβίρης ως εφάπαξ δόσης των 50 mg σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε άτομα με σοβαρή νεφρική

δυσλειτουργία (CL_{Cr} <30 mL/min) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες με υγιή άτομα. Η έκθεση στο ντολουτεγκραβίρη μειώθηκε κατά περίπου 40% στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός βάσει του οποίου πραγματοποιείται η μείωση είναι άγνωστος. Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Το Tivicay δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων

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

Φύλο

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

Φυλή

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

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

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

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

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

Η από του στόματος χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες κονίκλους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 18 της κύησης δεν κατέδειξε αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (0,40 φορές της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg δις ημερησίως, με βάση την AUC). Σε κουνέλια, η τοξικότητα για τη μητέρα (μειωμένη κατανάλωση τροφής, ελάχιστα/καθόλου κόπρανα/ούρα, μειωμένη αύξηση σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 1.000 mg/kg (0,40 φορές της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο με δόση 50 mg δις ημερησίως, με βάση την AUC).

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Νάτριο στεατυλοφομαρικό

Επικάλυψη του δισκίου

Πολυ(βινυλική αλκοόλη) μερικώς υδρολυμένη

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη

Τάλκης

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

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5 έτη

Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

4 έτη

Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

Tivicay 25 mg και 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

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

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

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

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε φιάλη περιέχει αφυγραντικό μέσο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004
EU/1/13/892/005
EU/1/13/892/006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2014
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 5 mg διασπειρόμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 5 mg ντολουτεγκραβίρης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπειρόμενο δισκίο.

Λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία διαμέτρου περίπου 6 mm με χαραγμένο το «SV H7S» στη μία πλευρά και το «5» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Tivicay ενδείκνυται σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση ενηλίκων, εφήβων και παιδιών ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και άνω και σωματικού βάρους τουλάχιστον 3 kg που έχουν προσβληθεί από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (HIV).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ενήλικες

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

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 30 mg (έξι διασπειρόμενα δισκία των 5 mg) από του στόματος άπαξ ημερησίως.

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

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

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 30 mg (έξι διασπειρόμενα δισκία των 5 mg) δις ημερησίως.

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

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

Εφηβοι, παιδιά και βρέφη ηλικίας 4 εβδομάδων και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 3 kg

Ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 χωρίς ανοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης καθορίζεται ανάλογα με το σωματικό βάρος και την ηλικία (βλέπε Πίνακα 1 και παράγραφο 5.2)

Πίνακας 1 Συστάσεις παιδιατρική δόσης για αναβράζοντα δισκία

Σωματικό βάρος (kg)	Δόση
3 έως κάτω από 6	5 mg άπαξ ημερησίως
6 έως κάτω από 10 < 6 μηνών	10 mg άπαξ ημερησίως
≥ 6 μηνών	15 mg άπαξ ημερησίως
10 έως κάτω από 14	20 mg άπαξ ημερησίως
14 έως κάτω από 20	25 mg άπαξ ημερησίως
20 και άνω	30 mg άπαξ ημερησίως

Εναλλακτικά, εάν προτιμάται, η δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 ίσες δόσεις, με μία δόση να λαμβάνεται το πρωί και μία δόση να λαμβάνεται το βράδυ (βλέπε Πίνακα 2 και παράγραφο 5.2).

Πίνακας 2 Εναλλακτικές συστάσεις παιδιατρικής δόσης για αναβράζοντα δισκία

Σωματικό βάρος (kg)	Δόση
3 έως κάτω από 6	---
6 έως κάτω από 10 < 6 μηνών	5 mg δύο φορές την ημέρα
≥ 6 μηνών	10 mg δύο φορές την ημέρα
10 έως κάτω από 14	10 mg δύο φορές την ημέρα
14 έως κάτω από 20	15 mg δύο φορές την ημέρα
20 και άνω	15 mg δύο φορές την ημέρα

Ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον HIV-1 με ανοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δόσης της ντολουτεγκραβίρης σε εφήβους, παιδιά και βρέφη με ανοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών.

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Το Tivicay διατίθεται ως διασπειρόμενα δισκία για ασθενείς ηλικίας 4 εβδομάδων και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 3 kg, ή για ασθενείς στους οποίους τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν είναι κατάλληλα. Το Tivicay διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία για ασθενείς ηλικίας 6 ετών και

άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg. Οι ασθενείς μπορούν να μεταπηδήσουν από τα διασπειρόμενα δισκία στα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και αντιστρόφως. Ωστόσο, η βιοδιαθεσιμότητα των διασπειρόμενων δισκίων και των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δεν είναι συγκρίσιμη, ως εκ τούτου δεν είναι εναλλάξιμα με βάση τα χιλιοστόγραμμα (βλέπε παράγραφο 5.2). Για παράδειγμα, η συνιστώμενη δόση ενηλίκων για τα διασπειρόμενα δισκία είναι 30 mg έναντι 50 mg για τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Οι ασθενείς που αλλάζουν μεταξύ διασπειρόμενων και επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων πρέπει να ακολουθούν τις συστάσεις δοσολογίας που είναι ειδικές για το σκεύασμα.

Χαμένες δόσεις

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

Ηλικιωμένοι

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

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 εβδομάδων ή σωματικού βάρους κάτω των 3 kg δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη σύσταση δόσης της ντολουτεγκραβίρης σε εφήβους, παιδιά και βρέφη με αντοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών. Τα δεδομένα που διατίθενται σήμερα, περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Τρόπος χορήγησης

Χρήση από του στόματος.

Το Tivicay μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2). Παρουσία αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, το Tivicay πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνεται με τροφή για την ενίσχυση της έκθεσης (ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεταλλάξεις Q148) (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα διασπειρόμενα δισκία μπορούν να διασπείρονται σε πόσιμο ύδωρ ή να καταπίνονται ολόκληρα με πόσιμο ύδωρ.

Κατά τη διασπορά, η ποσότητα του ύδατος θα εξαρτάται από τον αριθμό των συνταγογραφημένων δισκίων. Το(τα) δισκίο(α) θα πρέπει να διασπείρεται(ονται) πλήρως πριν από την κατάποση. Ωστόσο, τα δισκία δεν πρέπει να μασώνται, να κόβονται ή να θρυμματίζονται. Η δόση του φαρμάκου πρέπει να χορηγείται εντός 30 λεπτών από την προετοιμασία. Εάν έχουν περάσει περισσότερο από 30 λεπτά, η δόση πρέπει να πεταχθεί και να προετοιμαστεί μια νέα δόση. Αναλυτικές οδηγίες για τη διασπορά του δισκίου παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε Αναλυτικές οδηγίες χρήσης).

Εάν τα δισκία καταπίνονται ολόκληρα, οι ασθενείς δεν πρέπει να καταπίνουν πάνω από ένα δισκίο τη φορά, για τη μείωση του κινδύνου πνιγμού.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Φαρμακευτικά προϊόντα με στενά θεραπευτικά παράθυρα που είναι υποστρώματα του μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2), συμπεριλαμβανομένης, χωρίς περιορισμό, της φαμπριδίνης (γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη, βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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

Αντοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών ειδικού ενδιαφέροντος

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

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

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

Σύνδρομο Ανοσολογικής Αποκατάστασης

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

Ανοδος στις ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη. Συνιστάται η παρακολούθηση των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C. Θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη επιμέλεια όσον αφορά την έναρξη ή τη διατήρηση αποτελεσματικής θεραπείας κατά της ηπατίτιδας Β (σύμφωνα με τις

κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας) όταν ξεκινά θεραπεία με βάση τη ντολουτεγκραβίρη σε ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β (βλέπε παράγραφο 4.8).

Ευκαιριακές λοιμώξεις

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

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

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

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

Οστεονέκρωση

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

Σωματικό βάρος και παράμετροι του μεταβολισμού

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

Λαμβουδίνη και ντολουτεγκραβίρη

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

Έκδοχα

Το Tivicay περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση άλλων παραγόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης

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

Η ντολουτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από το UGT1A1. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί επίσης υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, και BCRP. Ως εκ τούτου, τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν αυτά τα ένζυμα ενδέχεται να μειώσουν τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα, ελαττώνοντας τη θεραπευτική του δράση (βλέπε Πίνακα 3). Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν αυτά τα ένζυμα μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα (βλέπε Πίνακα 3).

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένους αντιόξινους παράγοντες (βλέπε Πίνακα 3).

Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης στη φαρμακοκινητική άλλων παραγόντων

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

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τον νεφρικό μεταφορέα οργανικών κατιόντων 2 (OCT2) και τον μεταφορέα εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE) 1. *In vivo*, παρατηρήθηκε στους ασθενείς μείωση της κάθαρσης της κρεατινίνης κατά 10-14% (το κλάσμα απέκκρισης εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω του OCT2 και του MATE-1). *In vivo*, η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OCT2 και/ή το MATE1 (π.χ., φαμπριδίνη [γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη], μετφορμίνη) (βλέπε Πίνακα 3).

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

Οι καθορισμένες και οι θεωρητικές αλληλεπιδράσεις με επιλεγμένα αντιρετροϊκά και μη αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα παρατίθενται στον Πίνακα 3.

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

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

Πίνακας 3: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
--	----------------------	--

	Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	
HIV-1 Αντι-υικοί παράγοντες		
<i>Μη Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης</i>		
Ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_t ↓ 88%</p> <p>Ετραβιρίνη ↔ (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)</p>	<p>Η ετραβιρίνη χορηγούμενη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης προκάλεσε μείωση της συγκέντρωσης της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες θα πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως όταν συγχρηγείται με ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Η ντολουτεγκραβίρη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται με ετραβιρίνη χωρίς τη συγχρήγηση αταζαναβίρης/ριτοναβίρης, νταρουναβίρης/ριτοναβίρης ή λοπιναβίρης/ριτοναβίρης σε ασθενείς με αντοχή σε INI (βλέπε περισσότερα στον παρακάτω πίνακα).</p>
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη + ετραβιρίνη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_t ↑ 28%</p> <p>LPV ↔ RTV ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Νταρουναβίρη/ριτοναβίρη + ετραβιρίνη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_t ↓ 36%</p> <p>DRV ↔ RTV ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Εφαβιρένζη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_t ↓ 75%</p> <p>Εφαβιρένζη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)</p>	<p>Κατά τη συγχρήγηση με εφαβιρένζη, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες θα πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα.</p> <p>Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν την εφαβιρένζη (βλέπε παράγραφο 4.4).</p>
Νεβιραπίνη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται παρόμοια μείωση της έκθεσης με την εφαβιρένζη, λόγω επαγωγής)</p>	<p>Κατά τη συγχρήγηση με νεβιραπίνη η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες θα πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα.</p> <p>Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν</p>

		περιλαμβάνουν την νεβιραπίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ριλπιβιρίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Ριλπιβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Νουκλεοσιδικοί Αναστολείς της Ανάστροφης Μεταγραφάσης</i>		
Τενοφοβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Τενοφοβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αναστολείς Πρωτεάσης</i>		
Αταζαναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Αταζαναβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (αναστολή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Το Tivicay δεν θα πρέπει να χορηγείται σε δόση μεγαλύτερη από 30 mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.2) λόγω έλλειψης δεδομένων.
Αταζαναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (αναστολή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Το Tivicay δεν θα πρέπει να χορηγείται σε δόση μεγαλύτερη από 30 mg δις ημερησίως σε συνδυασμό με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 5.2) λόγω έλλειψης δεδομένων.
Τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (TPV+RTV)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες θα πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως όταν συγχρηγείται με τιπραναβίρη/ριτοναβίρη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη (FPV+RTV)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε περίπτωση που δεν υπάρχει αντοχή στην κατηγορία των ιντεγκρασών. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη εναλλακτικοί συνδυασμοί οι οποίοι δεν περιλαμβάνουν φοσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη
Δαρουναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Άλλοι αντι-ιικοί παράγοντες		
Δακλατασβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Δακλατασβίρη ↔	Η δακλατασβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η ντολουτεγκραβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της δακλατασβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Άλλοι παράγοντες		
<i>Αναστολέας διαύλων καλίου</i>		
Φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη)	Φαμπριδίνη ↑	Η 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 ντολουτεγκραβίρη αντενδείκνυται.
<i>Αντιεπιληπτικά</i>		
Καρβαμαζεπίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες είναι θα πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με καρβαμαζεπίνη. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί παράγοντες αντί της καρβαμαζεπίνης όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με αντοχή σε INI.
Οξκαρβαζεπίνη Φαινυτοΐνη Φαινοβαρβιτάλη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν αυτούς τους επαγωγείς των μεταβολικών ενζύμων όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με αντοχή σε INI.
<i>Αντιμυκητιασικοί παράγοντες της ομάδας των αζολών</i>		
Κετοконаζόλη Φλουконаζόλη Ιτρακοναζόλη Ποσακοναζόλη Βορικοναζόλη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ (Δεν έχει μελετηθεί)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης. Βάσει στοιχείων από άλλους αναστολείς του CYP3A4, δεν αναμένεται αξιοσημείωτη αύξηση.
<i>Φυτικά προϊόντα</i>		
Υπερικόν το διάτρητο (St John's Wort)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω της επαγωγής των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A, αναμένεται μείωση της	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες θα πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως όταν συγχορηγείται με υπερικόν το διάτρητο. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασισόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο

	έκθεσης παρόμοια με αυτή που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη)	φορές την ημέρα. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί συνδυασμοί που δεν περιλαμβάνουν υπερικόν το διάτρητο όταν είναι εφικτό σε ασθενείς με αντοχή σε INI.
<i>Αντιόξινα και συμπληρώματα</i>		
Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Σύμπλοκο που συνδέεται με πολυσθενή ιόντα)	Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο πρέπει να λαμβάνονται σε επαρκώς διαφορετικό χρόνο από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα ασβεστίου	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Σύμπλοκο που συνδέεται με πολυσθενή ιόντα)	Τα συμπληρώματα ασβεστίου, τα συμπληρώματα σιδήρου ή οι πολυβιταμίνες πρέπει να λαμβάνονται σε επαρκώς διαφορετικό χρόνο από τη χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα σιδήρου	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Σύμπλοκο που συνδέεται με πολυσθενή ιόντα)	
Πολυβιταμίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Σύμπλοκο που συνδέεται με πολυσθενή ιόντα)	
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιδιαβητικά</i>		
Μετφορμίνη	Μετφορμίνη ↑ Όταν συγχωρηγείται άπαξ ημερησίως με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης 50 mg: Μετφορμίνη AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Όταν συγχωρηγείται δις ημερησίως με επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης 50 mg: Μετφορμίνη AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχωρήγησης 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 συγχωρήγηση με ντολουτεγκραβίρη, λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αύξηση της συγκέντρωσης της μετφορμίνης (βλέπε παράγραφο 4.4).
<i>Αντιμυκοβακτηριακά</i>		
Ριφαμπικίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54%	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης για ενήλικες θα πρέπει να χορηγείται δις ημερησίως όταν συγχωρηγείται με ριφαμπικίνη

	C_{max} ↓ 43% C_t ↓ 72% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	επί απουσίας αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, η βασιζόμενη στο σωματικό βάρος άπαξ ημερησίως δόση θα πρέπει να χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Σε περίπτωση αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών ο συνδυασμός αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.4).
Ριφαμπουτίνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_t ↓ 30% (επαγωγή των ενζύμων UGT1A1 και CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Λαμβανόμενα από το στόμα αντισυλληπτικά</i>		
Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και Norelgestromin (NGMN)	Ντολουτεγκραβίρη ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε φαρμακοδυναμική επίδραση στην Ωχρινοτρόπο Ορμόνη (LH), την Ωοθυλακιοτρόπο Ορμόνη (FSH) και την προγεστερόνη. Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης των από του στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με τη ντολουτεγκραβίρη.
<i>Αναλγητικά</i>		
Μεθαδόνη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ Μεθαδόνη ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_t ↓ 1%	Για κανέναν παράγοντα δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

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

Εάν μια γυναίκα προγραμματίζει να κυοφορήσει, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη 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 είναι 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 ντολουτεγκραβίρη, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης της ντολουτεγκραβίρης 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 δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Θηλασμός

Η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε μικρές ποσότητες. Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στα νεογνά/βρέφη.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις της ντολουτεγκραβίρης στην ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση της ντολουτεγκραβίρης 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 τη ντολουτεγκραβίρη. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ντολουτεγκραβίρης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

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

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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

Πίνακας 4 Ανεπιθύμητες Ενέργειες

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

** βλέπε παρακάτω «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών»

*** σε συνδυασμό με αυξημένες τρανσαμινάσες.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

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

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

Στις μελέτες Φάσης III επετράπη η ένταξη ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C υπό την προϋπόθεση ότι οι τιμές αναφοράς των ηπατικών βιοχημικών εξετάσεων δεν υπερέβαιναν το πενταπλάσιο του ανώτατου φυσιολογικού ορίου (ULN). Συνολικά, το προφίλ ασφάλειας των ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν υψηλότερα στην υποομάδα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C για όλες τις θεραπευτικές ομάδες. Αυξήσεις στις ηπατικές βιοχημικές παραμέτρους που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους ασθενείς με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη, ιδιαίτερα σε εκείνους των οποίων η θεραπεία κατά της ηπατίτιδας Β αποσύρθηκε (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης

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

Μεταβολικές παράμετροι

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα από τις εν εξελίξει μελέτες P1093 (ING112578) και ODYSSEY (201296) σε 172 βρέφη, παιδιά και εφήβους (ηλικίας 4 εβδομάδων και άνω, έως κάτω των 18 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 3 kg), που έλαβαν τις συνιστώμενες δόσεις διασπειρόμενων δισκίων ή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων άπαξ ημερησίως, δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον τύποι ανεπιθύμητων ενεργειών πέραν εκείνων που παρατηρήθηκαν στον ενήλικο πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

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

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

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

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντι-ικά για συστηματική χρήση, άλλα αντι-ικά, κωδικός ATC: J05AJ03

Μηχανισμός δράσης

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

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

Η IC₅₀ για τη ντολουτεγκραβίρη σε διάφορα εργαστηριακά στελέχη με τη χρήση PBMC ήταν 0,5 nM, και κατά τη χρήση κυττάρων MT4 κυμαινόταν από 0,7-2 nM. Παρόμοιες IC₅₀ παρατηρήθηκαν για κλινικά απομονωθέντα στελέχη χωρίς σημαντική διαφορά μεταξύ των υποτύπων. Σε μία σειρά 24 απομονωθέντων στελεχών HIV-1 υποτύπων A, B, C, D, E, F και G και της ομάδας O, η μέση τιμή της IC₅₀ ήταν 0,2 nM (εύρος 0,02-2,14). Η μέση IC₅₀ για 3 απομονωθέντα στελέχη HIV-2 ήταν 0,18 nM (εύρος 0,09-0,61).

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

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

Επίδραση του ανθρώπινου ορού

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

Αντοχή

Αντοχή in vitro

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

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

Οι πρωτογενείς μεταλλάξεις για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q και T66I) δεν επηρεάζουν την ευαισθησία *in vitro* της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένες μεταλλάξεις. Όταν οι μεταλλάξεις που αναφέρονται ως δευτερογενείς μεταλλάξεις που σχετίζονται με τους

αναστολείς της ιντεγκράσης (για τη ραλτεγκραβίρη/ελβιτεγκραβίρη) προστίθενται σε αυτές τις πρωτογενείς μεταλλάξεις σε πειράματα με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις, η ευαισθησία της ντολουτεγκραβίρης παραμένει αμετάβλητη (FC <2 έναντι του ιού φυσικού τύπου), εκτός από την περίπτωση των μεταλλάξεων Q148, όπου μια FC της τάξεως του 5-10 ή μεγαλύτερη παρατηρείται με τους συνδυασμούς ορισμένων δευτερογενών μεταλλάξεων. Η επίδραση των μεταλλάξεων Q148 (H/R/K) επαληθεύτηκε επίσης σε πειράματα διέλευσης με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις. Σε πειράματα διαδοχικής διέλευσης με στέλεχος NL432, ξεκινώντας με ιούς με καθοδηγούμενες σημειακές μεταλλάξεις που υποκρύπτουν N155H ή E92Q, δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω επιλογή αντοχής (FC αμετάβλητη περίπου 1). Αντίθετα, ξεκινώντας με μεταλλαγμένους ιούς που υποκρύπτουν την μετάλλαξη Q148H (FC 1), παρατηρήθηκαν διάφορες δευτερογενείς μεταλλάξεις με επακόλουθη αύξηση των τιμών FC >10.

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

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

Αντοχή in vivo

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης IIb και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των ιντεγκρασών ή των NRTI (n=1.118, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων). Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + λαμβουδίνη στις μελέτες GEMINI έως την εβδομάδα 144 (n=716), δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των ιντεγκρασών ή των νουκλεοσιδικών αναστολέων της αντίστροφης μεταγραφάσης (NRTI).

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

Σε περιπτώσεις παρουσίας αντοχής στην κατηγορία των ιντεγκρασών (μελέτη VIKING-3) οι ακόλουθες μεταλλάξεις επιλέχθηκαν σε 32 ασθενείς με οριζόμενη από το πρωτόκολλο ιολογική αποτυχία (PDVF) έως την Εβδομάδα 24 και με ζεύγη γονοτύπων (όλοι αντιμετωπίστηκαν με δόση επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ντολουτεγκραβίρης των 50 mg δις ημερησίως + βελτιστοποιημένους βασικούς παράγοντες): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4) και N155H (n=1) και E157E/Q (n=1). Η ανάδειξη αντοχής στην ιντεγκράση κατά τη διάρκεια της θεραπείας τυπικά εμφανίστηκε σε ασθενείς με ιστορικό μετάλλαξης Q148 (αρχική ή ιστορική). Πέντε επιπλέον ασθενείς παρουσίασαν PDVF μεταξύ των εβδομάδων 24 και 48, και 2 εκ των 5 είχαν οφειλόμενες στη θεραπεία μεταλλάξεις. Οι οφειλόμενες στη θεραπεία μεταλλάξεις ή οι συνδυασμοί μεταλλάξεων που παρατηρήθηκαν ήταν οι L74I (n=1) και N155H (n=2).

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

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με αποτυχία σε θεραπείες στο παρελθόν αλλά πρωτοθεραπευόμενους στην κατηγορία των ιντεγκρασών, παρατηρήθηκε η σχετιζόμενη με αναστολείς της ιντεγκράσης αντικατάσταση G118R σε 5/159 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη χορηγούμενη σε συνδυασμό με βασικό θεραπευτικό σχήμα επιλεγμένο από τον ερευνητή. Από αυτούς τους πέντε συμμετέχοντες, οι 4 είχαν τις ακόλουθες επιπλέον σχετιζόμενες με την ιντεγκράση αντικαταστάσεις: L74M, E138E/K, E92E/Q και T66I. Τέσσερις από τους 5 συμμετέχοντες με εμφανιζόμενη αντικατάσταση G118R είχαν διαθέσιμα φαινοτυπικά δεδομένα. Η FC της ντολουτεγκραβίρης (πολλαπλάσια αλλαγή σε σύγκριση με τον ιό φυσικού τύπου) για αυτούς τους τέσσερις συμμετέχοντες κυμαίνονταν από εξαπλάσια έως εικοσιπενταπλάσια.

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

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

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ασθενείς που δεν έχουν θεραπευτεί στο παρελθόν

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

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

Στη μελέτη SINGLE, 833 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ντολουτεγκραβίρης σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 50 mg άπαξ ημερησίως με συνδυασμό σταθερής δόσης αβακαβίρης-λαμβουδίνης (Ντολουτεγκραβίρη + ABC/3TC) ή συνδυασμό σταθερής δόσης εφαιβιένζης-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 5 παρατίθενται το κύριο καταληκτικό σημείο και άλλες εκβάσεις της εβδομάδας 48 (συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές συμμεταβλητές αναφοράς) για τις μελέτες SPRING-2 και SINGLE.

Πίνακας 5 Ανταπόκριση στις μελέτες SPRING-2 και SINGLE στις 48 Εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot, <50 αντίγραφα/mL)

	SPRING-2		SINGLE	
	Ντολουτεγκραβίρη 50 mg Άπαξ Ημερησίως + 2 NRTI	RAL 400 mg Δις Ημερησίως + 2 NRTI N=411	Ντολουτεγκραβίρη 50 mg + ABC/3TC Άπαξ Ημερησίως	EFV/TDF/FTC Άπαξ Ημερησίως N=419

	N=411		N=414	
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	88%	85%	88%	81%
Διαφορά της θεραπείας*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Ιολογική μη ανταπόκριση†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL βάσει συμμεταβλητών αναφοράς				
Αρχικό επίπεδο Ιικού Φορτίου (αντίγραφα/mL)				
≤100.000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100.000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 έως <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Βασική θεραπεία NRTI				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Φύλο				
Άνδρας	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Γυναίκα	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Φυλή				
Λευκοί	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Αφροαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλοι	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Ηλικία (έτη)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Διάμεση μεταβολή των CD4 από την έναρξη της μελέτης	230	230	246‡	187‡
<p>* Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. † Περιλαμβάνονται ασθενείς που άλλαξαν κατηγορία BR ή άλλαξαν σε BR που δεν επιτρεπόταν από το πρωτόκολλο ή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας πριν την Εβδομάδα 48 (μόνο για τη μελέτη SPRING-2), ασθενείς που διέκοψαν πριν την Εβδομάδα 48 λόγω έλλειψης ή απώλειας αποτελεσματικότητας και ασθενείς με ≥50 αντίγραφα στο χρονικό περιθώριο των 48 εβδομάδων. ‡ Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά της θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική (p<0,001)</p>				

Την εβδομάδα 48, η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν κατώτερη της ραλτεγκραβίρης στη μελέτη SPRING-2, ενώ στη μελέτη SINGLE, ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης + ABC/3TC ήταν ανώτερος του συνδυασμού εφαιβιρένζης/TDF/FTC (p=0,003), όπως φαίνεται στον πίνακα 5 παραπάνω. Στη μελέτη SINGLE, ο διάμεσος χρόνος έως την ιολογική καταστολή ήταν βραχύτερος στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ντολουτεγκραβίρη (28 έναντι 84 ημερών, (p<0,0001, ανάλυση προκαθορισμένη και προσαρμοσμένη ως προς την πολλαπλότητα).

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

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

Στις παρόμοιες, διάρκειας 148 εβδομάδων, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες GEMINI-1 (204861) και GEMINI-2 (205543), 1.433 ενήλικες συμμετέχοντες με λοίμωξη από HIV-1 που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιρετροϊκή θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν είτε σε σχήμα δύο φαρμάκων με ντολουτεγκραβίρη σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 50 mg και λαμβουδίνη 300 mg μία φορά την ημέρα, είτε σε σχήμα τριών φαρμάκων με ντολουτεγκραβίρη σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων των 50 mg μία φορά την ημέρα και σταθερή δόση TDF/FTC. Οι ασθενείς εντάχθηκαν με HIV-1 RNA πλάσματος στην προκαταρκτική αξιολόγηση 1.000 αντίγραφα/mL έως ≤500.000 αντίγραφα/mL. Κατά την έναρξη, στη συγκεντρωτική ανάλυση των δύο μελετών, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 33 έτη, το 15% ήταν γυναίκες, το 31% ήταν μη λευκής φυλής, το 6% είχαν συλλοίμωξη με ηπατίτιδα C και το 9% ήταν Σταδίου 3 κατά CDC. Περίπου ένα τρίτο των ασθενών είχαν λοίμωξη από HIV υποτύπου εκτός του B. Τα χαρακτηριστικά αυτά ήταν παρόμοια ανάμεσα στις ομάδες θεραπείας. Η ιολογική καταστολή (HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL) στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης με λαμβουδίνη ήταν μη κατώτερη από ότι στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης με TDF/FTC στις 48 εβδομάδες, όπως φαίνεται στον Πίνακα 6. Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης ήταν σε συμφωνία με εκείνα των επιμέρους μελετών, στις οποίες επετεύχθη το κύριο καταληκτικό σημείο (διαφορά στην αναλογία των ασθενών με HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/mL την εβδομάδα 48 με βάση τον αλγόριθμο Snapshot). Η προσαρμοσμένη διαφορά ήταν -2,6% (95% CI: -6,7, 1,5) για τη μελέτη GEMINI-1 και -0,7% (95% CI: -4,3, 2,9) για τη μελέτη GEMINI-2 με προκαθορισμένο όριο μη κατωτερότητας 10%.

Πίνακας 6 Ανταπόκριση (<50 αντίγραφα/ml, snapshot) στις μελέτες GEMINI 1 + 2, συγκεντρωτικά δεδομένα την εβδομάδα 48.

	Ντολουτεγκραβίρη + 3TC (N=716) n/N (%)	Ντολουτεγκραβίρη + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Όλοι οι ασθενείς	655/716 (91)	669/717 (93)
	προσαρμοσμένη διαφορά -1,7% (CI 95 -4,4, 1,1) ^a	
Βάσει HIV-1 RNA στην έναρξη		
≤100.000 αντίγραφα/mL	526/576 (91)	531/564 (94)
>100.000 αντίγραφα/mL	129/140 (92)	138/153 (92)
Βάσει CD4+		
≤200 κύτταρα/ mm ³	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 κύτταρα/ mm ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Ανά υποτύπο HIV-1		
B	424/467 (91)	452/488 (93)
Μη B	231/249 (93)	217/229 (95)
Ιολογική διαφυγή έως την εβδομάδα 48		
	6 (<1)	4 (<1)

Μέση μεταβολή στον αριθμό των CD4 από την έναρξη έως την Εβδομάδα 48, κύτταρα/ mm ³	224	217
^a προσαρμογή με βάση τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη: HIV-1 RNA πλάσματος (≤100.000 αντίγραφα/mL έναντι >100.000 αντιγράφων/mL) και αριθμός CD4+ κυττάρων (≤200 κύτταρα/mm ³ έναντι >200 κυττάρων/mm ³).		

Στις 96 εβδομάδες και στις 144 εβδομάδες στις μελέτες GEMINI, το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% για την προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας του ποσοστού των ατόμων με HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL (snapshot) ήταν μεγαλύτερο από το περιθώριο μη κατωτερότητας -10%, για τις μεμονωμένες μελέτες καθώς και τη συγκεντρωτική ανάλυση, βλέπε Πίνακα 7.

Πίνακας 7 Ιολογικά αποτελέσματα (αλγόριθμος snapshot) στις μελέτες GEMINI 1 + 2, συγκεντρωτικά δεδομένα στις Εβδομάδες 96 και 144

	GEMINI-1 and GEMINI-2 συγκεντρωτικά δεδομένα*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Εβδομάδα 96		Εβδομάδα 144	
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL	86%	90%	82%	84%
Διαφορά της θεραπείας[†] (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	-3,4% (-6,7, 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Ιολογική μη ανταπόκριση	3%	2%	3%	3%
<u>Αιτίες</u>				
Δεδομένα στο χρονικό περιθώριο, ≥50 cps/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Διακοπή, έλλειψη αποτελεσματικότητας	1%	<1%	1%	<1%
Διακοπή, άλλοι λόγοι, ≥50 cps/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Μεταβολή στην ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Μη ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο Εβδομάδα 96/Εβδομάδα 144	11%	9%	15%	14%
<u>Αιτίες</u>				
Διακοπή μελέτης λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ή θανάτου	3%	3%	4%	4%
Διακοπή μελέτης για άλλους λόγους	8%	5%	11%	9%
Απώλεια παρακολούθησης	3%	1%	3%	3%
Απόσυρση συγκατάθεσης	3%	2%	4%	3%
Αποκλίσεις από το πρωτόκολλο	1%	1%	2%	1%
Απόφαση γιατρών	1%	<1%	2%	1%
Απωλεσθέντα δεδομένα στο χρονικό περιθώριο, στη μελέτη	0%	<1%	<1%	<1%
DTG=Ντολουτεγκραβίρη				
* Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης είναι σύμφωνα με εκείνα των μεμονωμένων μελετών.				
† Βασισμένο σε στρωματοποιημένη ανάλυση CMH που προσαρμόζεται στους ακόλουθους βασικούς παράγοντες διαστρωμάτωσης: RNA πλάσματος HIV-1 (≤100.000 c/mL έναντι > 100.000 c/mL) και αριθμό κυττάρων CD4+ (≤200 κύτταρα/mm ³ έναντι >200 κύτταρα/mm ³). Η ομαδοποιημένη ανάλυση επίσης στρωματοποιήθηκε ανά μελέτη. Αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα περιθώριο μη κατωτερότητας 10%.				
N = Αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας				

Η μέση αύξηση του αριθμού των κυττάρων CD4+ T κυττάρων έως την εβδομάδα 144 ήταν 302 κύτταρα/mm³ στον βραχίονα ντολουτεγκραβίρη και λαμβουδίνη και 300 κύτταρα/mm³ στο βραχίονα ντολουτεγκραβίρη και τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη.

Αντοχή οφειλόμενη στη θεραπεία σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με αποτυχία στη θεραπεία

Στη διάρκεια των 96 εβδομάδων θεραπείας στη μελέτη SPRING-2 και στη μελέτη FLAMINGO και σε 144 εβδομάδες στη μελέτη SINGLE στα σκέλη που περιείχαν ντολουτεγκραβίρη, δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις οφειλόμενης στη θεραπεία πρωτογενούς αντοχής στην κατηγορία των αναστολέων ντεγκράσης ή των NRTI. Στα σκέλη που περιείχαν φάρμακο σύγκρισης, παρατηρήθηκε η ίδια απουσία οφειλόμενης στη θεραπεία αντοχής σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δαρουναβίρη/ριτοναβίρη στη μελέτη FLAMINGO. Στη μελέτη SPRING-2, τέσσερις ασθενείς στο σκέλος της ραλτεγκραβίρης απέτυχαν στη θεραπεία με εμφάνιση μειζόνων μεταλλάξεων NRTI, ενώ ένας ασθενής εμφάνισε αντοχή στη ραλτεγκραβίρη. Στη μελέτη SINGLE, έξι ασθενείς στο σκέλος EFV/TDF/FTC απέτυχαν στη θεραπεία με εμφάνιση μεταλλάξεων σχετιζόμενων με αντοχή NNRTI, ενώ ένας εμφάνισε μείζονα μετάλλαξη NRTI. Έως τις 144 εβδομάδες στις μελέτες GEMINI-1 και GEMINI-2 δεν παρατηρήθηκαν περιπτώσεις εμφάνισης αντοχής στην κατηγορίες των ντεγκρασών ή των NRTI στο σκέλος Ντολουτεγκραβίρη+3TC ή στο σκέλος σύγκρισης Ντολουτεγκραβίρη+ TDF/FTC.

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

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

Στον Πίνακα 8 παρατίθενται οι εκβάσεις της Εβδομάδας 48 (συμπεριλαμβανομένων των εκβάσεων από τις βασικές συμμεταβλητές αναφοράς) για τη μελέτη SAILING.

Πίνακας 8 Ανταπόκριση στη μελέτη SAILING στις 48 Εβδομάδες (αλγόριθμος Snapshot, <50 αντίγραφα/mL)

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

Χρήση DRV χωρίς παρουσία πρωτογενών μεταλλάξεων PI	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Φύλο		
Άνδρας	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Γυναίκα	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Φυλή		
Λευκοί	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Αφροαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλοι	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Ηλικία (έτη)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Υπότυπος HIV		
Υπότυπος B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Υπότυπος C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Άλλο†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Μέση αύξηση των κυττάρων CD4+ T (κύτταρα/mm ³)	162	153
‡ Προσαρμογή ως προς τους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη. § 4 ασθενείς εξαιρέθηκαν από την ανάλυση αποτελεσματικότητας λόγω αξιοπιστίας δεδομένων σε ένα κέντρο της μελέτης *Η Βαθμολογία Γονοτυπικής Ευαισθησίας (GSS) ορίζεται ως ο συνολικός αριθμός ART σε BR στον οποίο το απομονωθέν στέλεχος του ασθενούς παρουσίασε ευαισθησία κατά την έναρξη της μελέτης βάσει δοκιμασιών γονοτυπικής αντοχής. †Στους λοιπούς υποτύπους συμπεριλαμβάνονται: Συνδυασμός υποτύπων (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), όλοι οι άλλοι <10.		

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

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

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

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

Η μέση μεταβολή του HIV RNA από την έναρξη της μελέτης την ημέρα 8 (κύριο καταληκτικό σημείο) ήταν -1,4 log₁₀ αντίγραφα/mL (95% CI -1,3 - -1,5 log₁₀, p<0,001). Η ανταπόκριση συσχετίστηκε με την αρχική οδό μετάλλαξης INI, όπως φαίνεται στον Πίνακα 9.

Πίνακας 9 Ιολογική ανταπόκριση (ημέρα 8) μετά από 7 ημέρες λειτουργικής μονοθεραπείας σε ασθενείς με RAL/EVG ως μέρος τού τρέχοντος αποτυχημένου θεραπευτικού σχήματος, μελέτη VIKING 3

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

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

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

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

Η ανταπόκριση ήταν χαμηλότερη στην περίπτωση παρουσίας της μετάλλαξης Q148 κατά την έναρξη της μελέτης, και ιδιαίτερα μαζί με την παρουσία ≥2 δευτερογενών μεταλλάξεων, Πίνακας 10. Η συνολική βαθμολογία ευαισθησίας (OSS) του βελτιστοποιημένου θεραπευτικού βασικού σχήματος (OBR) δεν σχετίστηκε με την ανταπόκριση την Εβδομάδα 24 ούτε με την ανταπόκριση την εβδομάδα 48.

Πίνακας 10 Ανταπόκριση με βάση την Αντοχή κατά την Έναρξη της Μελέτης, VIKING-3. Πληθυσμός VO (HIV 1 RNA <50 αντίγραφα/mL, αλγόριθμος Snapshot)

Ομάδα με μετάλλαξη προερχόμενη από IN	Εβδομάδα 24 (N=161)					Εβδομάδα 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Σύνολο	Σύνολο
Χωρίς πρωτογενή μετάλλαξη IN ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Πρωτογενής μετάλλαξη εκτός Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)

Q148 + 1 δευτερογενή μετάλλαξη ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 +≥2 δευτερογενείς μεταλλάξεις ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)
¹ Μόνο ιστορική ή φαινοτυπική ένδειξη αντοχής INI. ² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I OSS: συνδυασμένη γονοτυπική και φαινοτυπική αντοχή (Monogram Biosciences Net Assessment)						

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

Στη διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη VIKING4 (ING116529), 30 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από HIV-1 και με προηγούμενη εμπειρία με ART με πρωτογενή γονοτυπική αντοχή σε INI κατά την Προκαταρκτική Αξιολόγηση, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε ντολουτεγκραβίρη 50 mg σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων δις ημερησίως είτε εικονικό φάρμακο μαζί με το τρέχον αποτυγχάνον θεραπευτικό σχήμα για 7 ημέρες ακολουθούμενη από μία ανοικτή φάση στην οποία όλοι οι ασθενείς έλαβαν ντολουτεγκραβίρη. Στην έναρξη της μελέτης, η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 49 έτη, το 20% ήταν γυναίκες, το 58% δεν ήταν λευκοί και το 23% είχαν συλλοίμωξη από ηπατίτιδα Β και/ή C. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός των CD4+ κυττάρων ήταν 160 κύτταρα/mm³, η διάμεση διάρκεια της προηγούμενης ART ήταν 13 έτη και το 63% ήταν κατηγορίας C κατά CDC. Οι συμμετέχοντες είχαν αντοχή σε πολλαπλές κατηγορίες ART κατά την έναρξη της μελέτης: το 80% είχαν ≥2 NRTI, το 73% ≥1 NNRTI και το 67% ≥2 μείζονες μεταλλάξεις PI. Το 83% είχαν μη-R5 ιό. Δεκαέξι από τους 30 συμμετέχοντες (53%) είχαν ιό που υποκρύπτει τη μετάλλαξη Q148 στην έναρξη της μελέτης. Το κύριο καταληκτικό σημείο την Ημέρα 8 έδειξε ότι τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ντολουτεγκραβίρης 50 mg δις ημερησίως ήταν ανώτερα του εικονικού φαρμάκου, με μια προσαρμοσμένη μέση διαφορά θεραπείας όσο αφορά τη μεταβολή του HIV-1 RNA στο πλάσμα σε σύγκριση με την Έναρξη της μελέτης κατά 1,2 log₁₀ αντίγραφα/mL (95% CI -1,5 - -0,8 log₁₀ αντίγραφα/mL, p<0,001). Οι ανταποκρίσεις την ημέρα 8 σε αυτή την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ήταν απολύτως σύμφωνες με εκείνες που παρατηρήθηκαν στη μελέτη VIKING-3 (που δεν ήταν ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο), συμπεριλαμβανομένων των κατηγοριών αντοχής στην ιντεγκράση κατά την έναρξη της μελέτης. Την εβδομάδα 48, 12/30 (40%) συμμετέχοντες είχαν HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL (ITT-E, αλγόριθμος Snapshot).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μία εν εξελίξει πολυκεντρική, ανοικτή μελέτη Φάσης I/II, διάρκειας 48 εβδομάδων (P1093/ING112578), αξιολογήθηκαν οι παράμετροι φαρμακοκινητικής, η ασφάλεια, η ανοχή και η αποτελεσματικότητα της ντολουτεγκραβίρης μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση σε συνδυασμένα σχήματα σε βρέφη, παιδιά και εφήβους με λοίμωξη από HIV-1, ηλικίας ≥ 4 εβδομάδων έως < 18 ετών, η πλειοψηφία των οποίων είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν.

Τα αποτελέσματα ως προς την αποτελεσματικότητα (Πίνακας 11) περιλαμβάνουν συμμετέχοντες που έλαβαν τις συνιστώμενες άπαξ ημερησίως δόσεις διασπειρόμενων δισκίων ή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Πίνακας 11 Αντι-ική και ανοσολογική δράση έως την Εβδομάδα 24 και την Εβδομάδα 48 σε παιδιατρικούς ασθενείς

	Εβδομάδα 24 N=75		Εβδομάδα 48 N=66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Ποσοστό συμμετεχόντων με HIV RNA <50 αντίγραφα/mL ^{α,β}	42/75	56 (44,1, 67,5)	43/66	65,2 (52,4, 76,5)
Ποσοστό συμμετεχόντων με HIV RNA <400 αντίγραφα/mL ^β	62/75	82,7 (72,2, 90,4)	53/66	80,3 (68,7, 89,1)
	Διάμεση τιμή (n)	(Q1, Q3)	Διάμεση τιμή (n)	(Q1, Q3)
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στον αριθμό των CD4+ κυττάρων (κύτταρα/mm ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Μεταβολή από την έναρξη της μελέτης στο ποσοστό των CD4+ κυττάρων	6 (72)	(2,5, 10)	8 (62)	(0,4, 11)
Q1, Q3= Πρώτο και τρίτο τεταρτημόριο, αντίστοιχα.				
^α Τα αποτελέσματα <200 αντίγραφα/mL από τον έλεγχο του HIV-1 RNA χρησιμοποιώντας LLOD 200 αντίγραφα/mL περικόπηκαν στα >50 αντίγραφα/mL σε αυτή την ανάλυση				
^β Στις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε αλγόριθμος Snapshot				

Στους ασθενείς που εμφάνισαν ιολογική αποτυχία, 5/36 απέκτησαν τη σχετιζόμενη με αναστολέα ιντεγκράσης μετάλλαξη αντικατάστασης G118R. Από αυτούς τους πέντε συμμετέχοντες, οι 4 είχαν τις ακόλουθες επιπλέον σχετιζόμενες με την ιντεγκράση αντικαταστάσεις: L74M, E138E/K, E92E/Q και T66I. Τέσσερις από τους 5 συμμετέχοντες με εμφανιζόμενη αντικατάσταση G118R είχαν διαθέσιμα φαινοτυπικά δεδομένα. Η FC της ντολουτεγκραβίρης (πολλαπλάσια αλλαγή σε σύγκριση με τον ιό φυσικού τύπου) για αυτούς τους τέσσερις συμμετέχοντες κυμαίνονταν από εξαπλάσια έως εικοσιπενταπλάσια.

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

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Τα διασπειρόμενα δισκία και τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία δεν έχουν την ίδια βιοδιαθεσιμότητα. Η σχετική βιοδιαθεσιμότητα των διασπειρόμενων δισκίων είναι περίπου 1,6 φορές υψηλότερη συγκριτικά με τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Συνεπώς, μία δόση 30 mg ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενη ως έξι διασπειρόμενα δισκία των 5 mg θα παρέχει παρόμοια έκθεση με μία δόση 50 mg ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενη ως επικαλυμμένο(α) με λεπτό υμένιο δισκίο(α). Ομοίως, μία δόση 25 mg ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενη ως πέντε διασπειρόμενα δισκία των 5 mg, θα παρέχει συγκρίσιμη έκθεση με μία δόση 40 mg ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενη ως τέσσερα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 10 mg.

Απορρόφηση

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

Η τροφή αύξησε την έκταση και επιβράδυνε τον ρυθμό απορρόφησης της ντολουτεγκραβίρης. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης εξαρτάται από το περιεχόμενο του γεύματος: γεύματα με χαμηλή, μέτρια ή υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά αύξησαν την $AUC_{(0,\infty)}$ της ντολουτεγκραβίρης κατά 33%, 41%, και 66%, αύξησαν την C_{max} κατά 46%, 52%, και 67%, παρέτειναν τον T_{max} στις 3, 4, και 5 ώρες από 2 ώρες υπό συνθήκες νηστείας, αντίστοιχα για το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Αυτές οι αυξήσεις μπορεί να είναι κλινικά σχετικές σε παρουσία ορισμένων μεταλλάξεων αντοχής στη κατηγορία των ιντεγκρασών. Επομένως, το Tivicay συνιστάται να λαμβάνεται με τροφή από ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό HIV με ανθεκτικότητα στην κατηγορία ιντεγκράσης (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες της επίδρασης της τροφής για τα διασπειρόμενα δισκία. Ωστόσο, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν αναμένεται υψηλότερη επίδραση της τροφής στο διασπειρόμενο δισκίο σε σύγκριση με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει καθοριστεί.

Κατανομή

Η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 17 L έως 20 L σε ασθενείς με HIV λοίμωξη, βάσει ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού. Η δέσμευση της ντολουτεγκραβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης. Τα ολικά ποσοστά σχετιζόμενων με το φάρμακο συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο αίμα και το πλάσμα κυμαίνονταν κατά μέσο όρο από 0,441 έως 0,535, υποδεικνύοντας ελάχιστη συσχέτιση της ραδιενέργειας με τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος. Το μη συνδεδεμένο κλάσμα της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα αυξάνεται σε χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

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

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

Βιομετασχηματισμός

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως με γλυκουρονιδίωση μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης δραστικής ουσίας είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το 53% της συνολικής δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στη μη απορροφημένη δραστική ουσία ή στην χολική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης της γλυκουρονιδίωσης το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση για τη δημιουργία της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από του στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα, και αντιπροσωπεύεται από γλυκουρονιδικό αιθέρα της ντολουτεγκραβίρης (18,9% της συνολικής δόσης), μεταβολίτη N-απακλιώσης (3,6% της συνολικής δόσης), και ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από οξείδωση στο βενζυλικό άνθρακα (3,0% της συνολικής δόσης).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν επέδειξε άμεση ή επέδειξε ασθενή αναστολή (IC50>50 μM) των ενζύμων του κυτοχρώματος P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A,

της γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης διφωσφορικής ουριδίνης (UGT)1A1 ή UGT2B7, ή των μεταφορέων Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 ή MRP4. *In vitro*, η ντολουτεγκραβίρη δεν επήγαγε τα CYP1A2, CYP2B6 ή CYP3A4. Βάσει αυτών των στοιχείων, η ντολουτεγκραβίρη δεν αναμένεται να επηρεάσει τη φαρμακοκινητική φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα κύριων ενζύμων ή μεταφορέων (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

Αποβολή

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

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

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

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιά

Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης χορηγούμενης άπαξ ημερησίως σε μορφή διασπειρόμενων δισκίων και επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε βρέφη, παιδιά και εφήβους με λοίμωξη από HIV-1

ηλικίας ≥ 4 εβδομάδων έως < 18 ετών, αξιολογήθηκε σε δύο μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη (P1093/ING112578 και ODYSSEY/201296). Η προσομοιωμένη έκθεση στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση με δόσεις άπαξ ημερησίως βασιζόμενες στο εύρος του σωματικού βάρους συνοψίζεται στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12 Σύνοψη των προσομοιωμένων παραμέτρων PK της Ντολουτεγκραβίρης με άπαξ ημερησίως χορηγούμενες δόσεις με βάση το εύρος του σωματικού βάρους σε παιδιατρικούς ασθενείς με λοίμωξη από τον HIV-1

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Δοσολογική μορφή ντολουτεγκραβίρης ^α	Άπαξ ημερησίως δόση (mg)	PK παράμετρος Γεωμετρική μέση τιμή (90% CI)		
			C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg*h/mL)	C _{24h} (ng/mL)
3 έως <6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1070 (247, 3830)
6 έως <10 ^β	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1240 (257, 4580)
6 έως <10 ^γ	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4150)
10 έως <14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102, 3340)
14 έως <20	DT	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150, 4260)
20 έως <25	DT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137, 3960)
	FCT	50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1080 (178, 4690)
25 έως <30	FCT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4250)
30 έως <35	FCT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4020)
≥ 35	FCT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3310)
Στόχος: Γεωμετρική μέση τιμή				46 (37-134)	995 (697-2260)

DT=διασπειρόμενο δισκίο
FCT=επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
α. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης DT είναι ~1,6 φορές υψηλότερη από εκείνη της ντολουτεγκραβίρης FCT.
β. Ηλικίας <6 μηνών
γ. Ηλικίας ≥ 6 μηνών

Η προσομοιωμένη έκθεση στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση με εναλλακτικές δόσεις ανά εύρος βάρους δύο φορές ημερησίως συνοψίζεται στον Πίνακα 13. Σε αντίθεση με τη δόση άπαξ ημερησίως, τα προσομοιωμένα δεδομένα για εναλλακτική δόση δύο φορές την ημέρα δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε κλινικές δοκιμές.

Πίνακας 13 Περίληψη των προσομοιωμένων φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ντολουτεγκραβίρης σε εναλλακτικά δύο φορές την ημέρα δόσεις ανά εύρος σωματικού βάρους σε παιδιατρικά άτομα με HIV-1

Εύρος σωματικού βάρους (kg)	Δοσολογική μορφή ντολουτεγκραβίρης ^α	Δόση δύο φορές την ημέρα (mg)	PK παράμετρος Γεωμετρική μέση τιμή (90% CI)		
			C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-24h} (μg*h/mL)	C _{24h} (ng/mL)
6 to <10 ^b	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1760 (509, 5330)
6 to <10 ^c	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2190 (565, 6960)
10 to <14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1400 (351, 4480)
14 to <20	DT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1890 (482, 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1840 (496, 5650)
20 to <25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1690 (455, 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2040 (567, 6250)
25 to <30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1580 (414, 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1910 (530, 5760)
30 to <35	FCT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥35	FCT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)

DT=διασπειρόμενο δισκίο
FCT=επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο
α. Η βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης DT είναι ~1,6 φορές υψηλότερη από εκείνη της ντολουτεγκραβίρης FCT.
β. Ηλικίας <6 μηνών
γ. Ηλικίας ≥6 μηνών

Ηλικιωμένοι

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

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

Νεφρική δυσλειτουργία

Η νεφρική κάθαρση της αμετάβλητης δραστικής ουσίας αποτελεί ήσσονα οδό αποβολής για τη ντολουτεγκραβίρη. Πραγματοποιήθηκε μία μελέτη φαρμακοκινητικής της ντολουτεγκραβίρης ως εφάπαξ δόσης των 50 mg σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL_{cr} <30 mL/min) σε σύγκριση με τις αντίστοιχες ομάδες με υγιή άτομα. Η έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη μειώθηκε κατά περίπου 40% στα άτομα με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ο μηχανισμός βάσει του οποίου πραγματοποιείται η μείωση είναι άγνωστος. Δεν θεωρείται απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Το Tivicay δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων

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

Φύλο

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

Φυλή

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

Συλλοίμωξη με Ηπατίτιδα Β ή C

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος ή κλαστογόνος με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε τρωκτικά. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους.

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

Η από του στόματος χορήγηση της ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 17 της κύησης δεν κατέδειξε τοξικότητα για τη μητέρα, αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (27 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με χορήγηση δις ημερησίως, με βάση την AUC). Στη μελέτη προ/μεταγεννητικής ανάπτυξης στους αρουραίους, παρατηρήθηκε μειωμένο σωματικό βάρος στους αναπτυσσόμενους απογόνους κατά τον θηλασμό σε δόση τοξική για τη μητέρα (περίπου 27 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο).

Η από του στόματος χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες κονίλους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 18 της κύησης δεν κατέδειξε αναπτυξιακή τοξικότητα ή τερατογένεση (0,40 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με χορήγηση δις ημερησίως, με βάση την AUC). Σε κουνέλια, η τοξικότητα για τη μητέρα (μειωμένη κατανάλωση τροφής, ελάχιστα/καθόλου κόπρανα/ούρα, μειωμένη πρόσληψη σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 1.000 mg/kg (0,40 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με χορήγηση δις ημερησίως, με βάση την AUC).

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους, η χορήγηση ντολουτεγκραβίρης οδήγησε σε δύο θανάτους μη απογαλακτισμένων ζώων στα 75 mg/kg/ημέρα. Κατά την περίοδο θεραπείας πριν από τον απογαλακτισμό, η μέση πρόσληψη βάρους μειώθηκε σε αυτήν την ομάδα και η μείωση συνεχίστηκε καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για τα θηλυκά ζώα κατά την περίοδο μετά από τον απογαλακτισμό. Η συστηματική έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη σε αυτήν τη δόση (βάσει της AUC) ήταν ~17 έως 20 φορές μεγαλύτερη από την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη παιδιατρική έκθεση. Δεν αναγνωρίστηκαν νέα όργανα-στόχοι σε νεαρά ζώα σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα. Στη δόση NOAEL των 2 mg/kg/ημέρα, οι τιμές AUC σε νεαρούς αρουραίους την Ημέρα 13 μετά τον τοκετό ήταν ~3 έως 6 φορές υψηλότερες σε σύγκριση με τους παιδιατρικούς ασθενείς σωματικού βάρους 3 έως <10 kg (ηλικίες 4 εβδομάδων έως >6 μηνών).

Η επίδραση της παρατεταμένης ημερήσιας θεραπείας με υψηλές δόσεις ντολουτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από του στόματος δόσεων σε αρουραίους (μέχρι 26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (μέχρι 38 εβδομάδες). Η κύρια επίδραση της ντολουτεγκραβίρης ήταν γαστρεντερική δυσανεξία ή ερεθισμός σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις που οδηγούν σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 21 και 0,82 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με χορήγηση δις ημερησίως με βάση την AUC, αντίστοιχα. Λόγω του ότι η γαστρεντερική (GI) δυσανεξία θεωρείται ότι οφείλεται στην 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. Γαστρεντερική δυσανεξία σε πιθήκους παρουσιάστηκε σε δόση 15 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/kg δόσης στον άνθρωπο (με βάση έναν άνθρωπο 50 kg) και 5 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης σε mg/m² δόσης στον άνθρωπο χορηγούμενη δις ημερησίως.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο
Κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Κροσποβιδόνη
Νάτριο στεατυλοφουμαρικό
Διϋδρικό θειικό ασβέστιο
Σουκραλόζη
Βελτιωτικό γεύσης κρέμα φράουλας

Επικάλυψη του δισκίου

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Υπρομελλόζη
Πολυαιθυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό μέσο. Μην καταπιείτε το αφυγραντικό μέσο. Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης όσον αφορά τη θερμοκρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλες HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) σφραγισμένες με βιδωτά καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με επένδυση πολυαιθυλενίου που παρέχει προστασία από τη θερμότητα. Οι φιάλες περιέχουν 60 διασπειρόμενα δισκία και αφυγραντικό μέσο.

Με τη συσκευασία παρέχονται δοσιμετρικό κύπελλο και σύριγγα για από του στόματος χορήγηση, και τα δύο κατασκευασμένα από πολυπροπυλένιο με σημεία βαθμονόμησης. Το έμβολο της σύριγγας είναι κατασκευασμένο από HDPE.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Αναλυτικές οδηγίες για τη διασπορά του δισκίου παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης (βλέπε Αναλυτικές οδηγίες χρήσης).

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/007

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Ιανουαρίου 2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Σεπτεμβρίου 2018

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Ισπανία
H

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Πολωνία

5 mg διασπειρόμενα δισκία:

GLAXO WELLCOME, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Ισπανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 10mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/003
EU/1/13/892/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tivicay 10 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 10 mg δισκία
ντολουτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/003

EU/1/13/892/004

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 25mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {ΜΜ/ΥΥΥΥ}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/005
EU/1/13/892/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tivicay 25 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 25 mg δισκία
ντολουτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ {MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/005

EU/1/13/892/006

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 50mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ{ΜΜ/ΥΥΥΥ}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/001
EU/1/13/892/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tivicay 50 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 50 mg δισκία
ντολουτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

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

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ{ΜΜ/ΥΥΥΥ}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/001

EU/1/13/892/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ 5 mg διασπειρόμενα δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 5 mg διασπειρόμενα δισκία
ντολουτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 5 mg ντολουτεγκραβίρης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 διασπειρόμενα δισκία

Αυτή η συσκευασία περιέχει δοσιμετρικό κύπελλο και σύριγγα για από του στόματος χορήγηση

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ{MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό μέσο. Μην καταπιείτε το αφυγραντικό μέσο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

tivicay 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ 5 mg διασπειρόμενα δισκία

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Tivicay 5 mg διασπειρόμενα δισκία
ντολουτεγκραβίρη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε διασπειρόμενο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 5 mg ντολουτεγκραβίρης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

60 διασπειρόμενα δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Χρήση από του στόματος.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ{MM/YYYY}

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

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

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/13/892/007

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Tivicay 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Tivicay 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

ντολουτεγκραβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς (ή το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής) αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας (ή για το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής). Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tivicay και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tivicay
3. Πώς να πάρετε το Tivicay
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Tivicay
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Tivicay και ποια είναι η χρήση του

Το Tivicay περιέχει το δραστικό συστατικό ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς ιντεγκράσης (INI)*.

Το Tivicay χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)** σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 6 ετών και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 14 kg.

Το Tivicay δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από HIV. Μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας και τη διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Ως αποτέλεσμα αυτού, αυξάνει επίσης τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά στο να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά μια λοίμωξη.

Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Tivicay. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας.

Το Tivicay χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (*θεραπεία συνδυασμού*). Για τον έλεγχο της λοίμωξης από HIV και για να εμποδιστεί η επιδείνωση της νόσου σας, θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε όλα τα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας συστήσει να σταματήσετε κάποιο από αυτά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tivicay

Μην πάρετε το Tivicay:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** (σε εσάς ή στο παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής) στη ντολουτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που εσείς (ή το παιδί σας) παίρνετε ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη; χρησιμοποιείται στη σκλήρυνση κατά πλάκας).

→ Εάν πιστεύετε ότι κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή για το παιδί σας), ενημερώστε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επαγρυπνείτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής
- πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα εσείς (ή το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής) λαμβάνετε το Tivicay.

→ Διαβάστε τις πληροφορίες στην **Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών**.

Προστατέψτε τους άλλους ανθρώπους

Η λοίμωξη από HIV μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με φορέα του ιού, ή μέσω μολυσμένου αίματος (π.χ. χρησιμοποιώντας τις ίδιες βελόνες). Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία.

Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Παιδιά

Μην δώσετε το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών και με σωματικό βάρος κάτω των 14 kg ή με λοίμωξη από HIV η οποία είναι ανθεκτική σε άλλα φάρμακα παρόμοια με το Tivicay. Η χρήση του Tivicay σε μορφή επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 14 kg δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Τα παιδιά πρέπει να τηρούν τα προγραμματισμένα ραντεβού με το γιατρό (βλέπε «Παιδιά και έφηβοι» στην παράγραφο 3 για περισσότερες πληροφορίες).

Άλλα φάρμακα και Tivicay

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν εσείς (ή το παιδί σας) παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Tivicay μαζί με το ακόλουθο φάρμακο:

- φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη), χρησιμοποιείται στη **σκλήρυνση κατά πλάκας**.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Tivicay ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Tivicay μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν (εσείς ή το παιδί σας) παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- μεθορμίνη, για την αντιμετώπιση του **διαβήτη**
- φάρμακα που ονομάζονται **αντιόξινα**, για την αντιμετώπιση **δυσπεψίας** και **καύσου**. **Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Tivicay, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του. (Βλέπε επίσης *Παράγραφο 3*).
- συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου και πολυβιταμίνες. **Μην πάρετε συμπλήρωμα ασβεστίου, συμπλήρωμα σιδήρου ή πολυβιταμίνη** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Tivicay, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης *Παράγραφο 3*).
- ετραβιρίνη, εφαβιρένζη, φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**
- ριφαμπικίνη, για την αντιμετώπιση της φυματίωσης (TB) και άλλων **βακτηριακών λοιμώξεων**
- φαινοτοϊνή και φαινοβαρβιτάλη, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**

- οξκαρβαζεπίνη και καρβαμαζεπίνη, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας** ή της **διπολικής διαταραχής**
- **Υπερικόν το διάτρητο** (*Hypericum perforatum*), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **κατάθλιψης**,

→ **Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν (εσείς ή το παιδί σας) παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση σας ή ότι χρειάζεστε πρόσθετους ελέγχους.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

→ **Συζητήστε με το γιατρό σας** σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη από τη λήψη του Tivicaay.

Η λήψη Tivicaay κατά τη σύλληψη ή κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων της κύησης, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ενός τύπου συγγενούς ανωμαλίας, που ονομάζεται ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, όπως η δισχιδής ράχη (δυσμορφία της σπονδυλικής στήλης).

Εάν ενδέχεται να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Tivicaay

→ **Συζητήστε με τον γιατρό σας** και συζητήστε εάν υπάρχει ανάγκη για αντισύλληψη, όπως η χρήση προφυλακτικού ή δισκίων αντισύλληψης.

Εάν μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας, ο οποίος θα επανεξετάσει τη θεραπεία σας. Μην διακόπτετε τη λήψη του Tivicaay χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας, καθώς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε εσάς ή στο κύημα.

Θηλασμός

Οι γυναίκες που είναι HIV-οροθετικές δεν πρέπει να θηλάζουν, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Μία μικρή ποσότητα των συστατικών του Tivicaay μπορεί επίσης να περάσει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε:

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tivicaay μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

→ **Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός εάν είσαστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Tivicaay περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Tivicaay

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

- Η συνήθης δόση είναι 50 mg **μία φορά την ημέρα.**
- Εάν παίρνετε ορισμένα **άλλα φάρμακα** η δόση είναι 50 mg **δύο φορές την ημέρα.**
- **Για τον HIV που είναι ανθεκτικός** σε άλλα φάρμακα παρόμοια με το Tivicaay, η **συνήθης δόση** είναι 50 mg, **δύο φορές την ημέρα.**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση του Tivicaay για εσάς.

Καταπιείτε το(τα) δισκίο(α) με λίγο υγρό.

Το Tivicay μπορεί να ληφθεί **με ή χωρίς τροφή**. Όταν το Tivicay λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευτεί να το παίρνετε με τροφή.

Το Tivicay διατίθεται επίσης και σε μορφή **διασπειρόμενων δισκίων**. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία δεν είναι ίδια. Συνεπώς, **μην αλλάζετε** μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και διασπειρόμενων δισκίων χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας.

Χρήση σε παιδιά κι εφήβους

- **Η δόση του Tivicay για παιδιά** πρέπει να προσαρμόζεται καθώς μεγαλώνουν ή αυξάνεται το σωματικό τους βάρος.
→ Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό τα παιδιά **να τηρούν τα προγραμματισμένα ραντεβού με το γιατρό**.
- Τα παιδιά και οι έφηβοι σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg μπορούν να πάρουν τη δόση των ενηλίκων που είναι 50 mg, μία φορά την ημέρα ή 25 mg δύο φορές την ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πώς πρέπει να χορηγείται το Tivicay..
- Για παιδιά ηλικίας μεταξύ 6 και 12 ετών, ο γιατρός θα αποφασίσει σχετικά με τη σωστή δόση του Tivicay, με βάση το σωματικό βάρος του παιδιού σας.
- Για μείωση του κινδύνου πνιγμού, τα παιδιά **δεν πρέπει να καταπίνουν πάνω από ένα δισκίο τη φορά**.
- Το Tivicay **δεν** θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους με **λοίμωξη από HIV που είναι ανθεκτική** σε άλλα φάρμακα παρόμοια με το Tivicay.

Αντιόξινα φάρμακα

Τα αντιόξινα, για την αντιμετώπιση **δυσπεψίας** και **καύσου**, μπορεί να σταματήσουν την απορρόφηση του Tivicay στον οργανισμό σας και να το καταστήσουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Tivicay, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του. Άλλα φάρμακα που μειώνουν τα οξέα, όπως η ρανιτιδίνη και η ομεπραζόλη μπορούν να ληφθούν κατά την ίδια χρονική στιγμή με το Tivicay.

→ Συμβουλευτείτε το γιατρό σας σχετικά με τη λήψη φαρμάκων που μειώνουν τα οξέα μαζί με το Tivicay.

Συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου ή πολυβιταμίνες

Τα συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου ή πολυβιταμίνες μπορεί να σταματήσουν την απορρόφηση του Tivicay στον οργανισμό σας και να το καταστήσουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε συμπλήρωμα ασβεστίου, συμπλήρωμα σιδήρου ή πολυβιταμίνη κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Tivicay, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συζητήστε με το γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου, συμπληρωμάτων σιδήρου ή πολυβιταμινών με Tivicay.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tivicay από την κανονική

Αν (εσείς ή το παιδί σας) πάρετε πολλά δισκία Tivicay, **συμβουλευτείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Tivicay.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tivicay

Εάν (εσείς ή το παιδί σας) παραλείψετε μία δόση, πάρτε τη μόλις το θυμηθείτε. Αλλά εάν πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας εντός 4 ωρών, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Tivicay χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Συνεχίστε τη λήψη του Tivicay για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην τη διακόψετε, εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αυτές δεν είναι συχνές σε άτομα που παίρνουν Tivicay. Στα σημεία συμπεριλαμβάνονται:

- δερματικό εξάνθημα
 - υψηλή θερμοκρασία (*πυρετός*)
 - έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
 - οίδημα, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
 - μυαλγίες ή αρθραλγίες
- **Επισκεφθείτε αμέσως ένα γιατρό. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διεξάγει ηπατικές, νεφρικές ή αιματολογικές εξετάσεις και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Tivicay.**

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- κεφαλαλγία
- διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (*ναυτία*).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα:**

- εξάνθημα
- φαγούρα (*κνησμός*)
- έμετος
- στομαχικός πόνος (*πόνος κοιλιακής χώρας*)
- στομαχική (*κοιλιακή*) δυσφορία
- αϋπνία
- ζάλη
- ανώμαλα όνειρα
- κατάθλιψη (αίσθημα βαθιάς θλίψης και αναξιοσύνης)
- άγχος
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων
- αύξηση του επιπέδου των ενζύμων που παράγονται στους μύες (*κρεατινοφωσφοκινάση*).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100 άτομα:**

- φλεγμονή του ήπατος (*ηπατίτιδα*)
- απόπειρα αυτοκτονίας*
- αυτοκτονικές σκέψεις*
- κρίση πανικού
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος

* *ιδίως σε ασθενείς που είχαν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας στο παρελθόν.*

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1000 άτομα**:

- ηπατική ανεπάρκεια (σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών ή ασυνήθιστα σκούρα ούρα).
- αύξηση της χολερυθρίνης (μία δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας) στο αίμα σας.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Τέτοιου είδους λοιμώξεις μπορεί να ήταν «σιωπηρές» και να μην είχαν ανιχνευτεί από το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μετά την έναρξη της θεραπείας, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό και μπορεί να επιτεθεί στις λοιμώξεις, το οποίο μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής. Στα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνονται **πυρετός** συν ορισμένα από τα ακόλουθα:

- κεφαλαλγία
- στομαχικό άλγος
- δυσκολία αναπνοής

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται δυνατότερο, μπορεί επίσης να επιτεθεί σε υγιές ιστό του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν μήνες μετά την έναρξη της λήψης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα παλμών (πολύ γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός) ή τρόμος
- υπερδραστηριότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)
- αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος.

Εάν εσείς (ή το παιδί σας) παρουσιάσετε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης του οστού. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινόπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Στα σημεία της οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνονται:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- ενοχλήσεις και πόνοι στις αρθρώσεις (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας.**

Επιδράσεις σε σωματικό βάρος, λιπίδια στο αίμα και γλυκόζη στο αίμα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HIV μπορεί να υπάρξει αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και τον τρόπο ζωής, και στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος μερικές φορές με τα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα εξετάσει αυτές τις αλλαγές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tivicay

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη.

Tivicay 10 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό μέσο. Μην καταπιείτε το αφυγραντικό μέσο. Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Tivicay 25 mg και 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης γι' αυτό το φάρμακο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tivicay

- Η δραστική ουσία είναι η ντολουτεγκραβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη ισοδύναμο με 10 mg, 25 mg ή 50 mg ντολουτεγκραβίρης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, πολυβινυλική αλκοόλη-μερικώς υδρολυμένο, τιτανίου διοξείδιο (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκη και, για τα δισκία των 25 mg και 50 mg, σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172).

Εμφάνιση του Tivicay και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tivicay 10 mg είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν τον κωδικό «SV 572» στη μία πλευρά και την ένδειξη «10» στην άλλη πλευρά. Η φιάλη περιέχει αφυγραντικό μέσο για ελάττωση της υγρασίας. Αφού ανοιχθεί η φιάλη, διατηρείτε το αφυγραντικό μέσο στη φιάλη και μην το αφαιρέσετε.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tivicay 25 mg είναι υποκίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν τον κωδικό «SV 572» στη μία πλευρά και την ένδειξη «25» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Tivicay 50 mg είναι κίτρινα, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν χαραγμένο τον κωδικό «SV 572» σε μία πλευρά και την ένδειξη «50» στην άλλη πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε φιάλες που περιέχουν 30 ή 90 δισκία. Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

Κάτοχος Αδειας Κυκλοφορίας

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Ισπανία

Η

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., ul., Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Πολωνία.

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viiivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viiivhealthcare.com

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV

România

ViiV Healthcare BV

Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας EEEE}

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Tivicay 5 mg διασπειρόμενα δισκία ντολουτεγκραβίρη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν εσείς (ή το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής) αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για εσάς.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας (ή για το παιδί σας, εάν είναι ο ασθενής). Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Tivicay και ποια είναι η χρήση του
 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tivicay
 3. Πώς να πάρετε το Tivicay
 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
 5. Πώς να φυλάσσετε το Tivicay
 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
- Παρέχονται επίσης αναλυτικές οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Tivicay και ποια είναι η χρήση του

Το Tivicay περιέχει το δραστικό συστατικό ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη ανήκει σε μια ομάδα αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς ιντεγκράσης (INI)*.

Το Tivicay χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από τον HIV (ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας)** σε ενήλικες, εφήβους και παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και άνω με σωματικό βάρος τουλάχιστον 3 kg.

Το Tivicay δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από HIV. Μειώνει την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας και τη διατηρεί σε χαμηλό επίπεδο. Ως αποτέλεσμα αυτού, αυξάνει επίσης τον αριθμό των κυττάρων CD4 στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά στο να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά μια λοίμωξη.

Δεν ανταποκρίνονται όλοι με τον ίδιο τρόπο στη θεραπεία με Tivicay. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας σας.

Το Tivicay χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμό με άλλα αντιρετροϊκά φάρμακα (*θεραπεία συνδυασμού*). Για τον έλεγχο της λοίμωξης από HIV και για να εμποδιστεί η επιδείνωση της νόσου σας, θα πρέπει να συνεχίσετε να παίρνετε όλα τα φάρμακά σας, εκτός εάν ο γιατρός σας συστήσει να σταματήσετε κάποιο από αυτά.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Tivicay

Μην πάρετε το Tivicay:

- σε περίπτωση **αλλεργίας** (σε εσάς, ή στο παιδί σας εάν είναι ο ασθενής) στη ντολουτεγκραβίρη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που (εσείς ή το παιδί σας) παίρνετε ένα άλλο φάρμακο που ονομάζεται φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη, χρησιμοποιείται στη σκλήρυνση κατά πλάκας).

→ Εάν πιστεύετε ότι κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή για το παιδί σας), ενημερώστε το γιατρό σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Επαγρυπνείτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένοι ασθενείς που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από HIV εμφανίζουν άλλες παθήσεις, ενδεχομένως σοβαρές. Σε αυτές περιλαμβάνονται:

- συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής
- πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα (εσείς ή το παιδί σας) λαμβάνετε το Tivicay.

→ Διαβάστε τις πληροφορίες στην **Παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών**.

Προστατεύστε τους άλλους ανθρώπους

Η λοίμωξη από HIV μεταδίδεται μέσω της σεξουαλικής επαφής με φορέα του ιού, ή μέσω μολυσμένου αίματος (π.χ. χρησιμοποιώντας τις ίδιες βελόνες). Εξακολουθείτε να μπορείτε να μεταδίδετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με το γιατρό σας τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Παιδιά

Μη δώσετε το φάρμακο σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 εβδομάδων και με σωματικό βάρος κάτω των 3 kg ή με λοίμωξη από HIV η οποία είναι ανθεκτική σε άλλα φάρμακα παρόμοια με το Tivicay. Η χρήση του διασπειρόμενων δισκίων Tivicay σε παιδιά ηλικίας κάτω των 4 εβδομάδων ή με σωματικό βάρος κάτω των 3 kg δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Τα παιδιά πρέπει να **τηρούν τα προγραμματισμένα ραντεβού με το γιατρό** (βλέπε «Παιδιά και έφηβοι» στην παράγραφο 3 για περισσότερες πληροφορίες).

Άλλα φάρμακα και Tivicay

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν (εσείς ή το παιδί σας) παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Tivicay μαζί με το ακόλουθο φάρμακο:

- φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη), χρησιμοποιείται στη **σκλήρυνση κατά πλάκας**.

Ορισμένα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο που δρα το Tivicay ή ενδέχεται να αυξήσουν την πιθανότητα να παρουσιάσετε ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Tivicay μπορεί επίσης να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο δρουν κάποια άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν (εσείς ή το παιδί σας) παίρνετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω φάρμακα:

- μετοφομίνη, για την αντιμετώπιση του **διαβήτη**
- φάρμακα που ονομάζονται **αντιόξινα**, για την αντιμετώπιση **δυσπεψίας** και **καύσου**. **Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη λήψη του Tivicay, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του. (Βλέπε επίσης *Παράγραφο 3*).
- συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου και πολυβιταμίνες. **Μην πάρετε συμπλήρωμα ασβεστίου, συμπλήρωμα σιδήρου ή πολυβιταμίνη** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη λήψη του Tivicay, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης *Παράγραφο 3*).
- ετραβιρίνη, εφαβιρένζη, φουσαμπρεναβίρη/ριτοναβίρη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από τον HIV**
- ριφαμπικίνη, για την αντιμετώπιση της φυματίωσης (TB) και άλλων **βακτηριακών λοιμώξεων**
- φαινυτοΐνη και φαινοβαρβιτάλη, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας**

- οξκαρβαζεπίνη και καρβαμαζεπίνη, για την αντιμετώπιση της **επιληψίας** ή της **διπολικής διαταραχής**
- **Υπερικόν το διάτρητο** (*Hypericum perforatum*), ένα φυτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της **κατάθλιξης**

→ **Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν (εσείς ή το παιδί σας) παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να προσαρμόσει τη δόση σας ή ότι χρειάζεστε πρόσθετους ελέγχους.

Κύηση

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος, ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί:

→ **Συζητήστε με το γιατρό σας** σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη από τη λήψη του Tivicay.

Η λήψη Tivicay κατά τη σύλληψη ή κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων της κύησης, ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ενός τύπου συγγενούς ανωμαλίας, που ονομάζεται ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, όπως η δισχιδής ράχη (δυσμορφία της σπονδυλικής στήλης).

Εάν ενδέχεται να μείνετε έγκυος ενώ λαμβάνετε Tivicay

→ **Απευθυνθείτε στο γιατρό σας** και συζητήστε εάν υπάρχει ανάγκη για αντισύλληψη, όπως η χρήση προφυλακτικού ή δισκίων αντισύλληψης.

Εάν μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ενημερώστε άμεσα τον γιατρό σας. Ο γιατρός θα επανεξετάσει τη θεραπεία σας. Μη διακόπτετε τη λήψη του Tivicay χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας, καθώς η διακοπή της θεραπείας μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε εσάς ή στο κύημα.

Θηλασμός

Οι γυναίκες που είναι HIV-οροθετικές δεν πρέπει να θηλάζουν, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV στο βρέφος μέσω του μητρικού γάλακτος.

Μία μικρή ποσότητα των συστατικών του Tivicay μπορεί επίσης να περάσει στο μητρικό γάλα.

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε:

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.**

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Tivicay μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

→ **Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα** εκτός εάν είστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

Το Tivicay περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Tivicay

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Ενήλικες

- **Η συνήθης δόση για ενήλικες είναι 30 mg** (λαμβάνεται ως έξι διασπειρόμενα δισκία των 5 mg) **μία φορά την ημέρα.**
- Εάν παίρνετε **ορισμένα άλλα φάρμακα** η δόση είναι 30 mg (λαμβάνεται ως έξι διασπειρόμενα δισκία των 5 mg) **δύο φορές την ημέρα.**
- **Για τον HIV που είναι ανθεκτικός** σε άλλα φάρμακα παρόμοια με το Tivicay, η συνήθης δόση είναι 30 mg (λαμβάνεται ως έξι διασπειρόμενα δισκία των 5 mg), **δύο φορές την ημέρα.**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει ποια είναι η σωστή δόση του Tivicay για εσάς.

Παιδιά και έφηβοι

- Η δόση του Tivicay για παιδιά πρέπει να προσαρμόζεται καθώς μεγαλώνουν ή αυξάνεται το σωματικό βάρος τους.
→ Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό τα παιδιά να τηρούν τα προγραμματισμένα ραντεβού με το γιατρό.
- Τα παιδιά και οι έφηβοι σωματικού βάρους τουλάχιστον 20 kg μπορούν να πάρουν τη δόση των ενηλίκων των 30 mg, μία φορά την ημέρα ή 15 mg δύο φορές την ημέρα. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πώς πρέπει να χορηγείται το Tivicay..
- Για παιδιά ηλικίας τουλάχιστον 4 εβδομάδων και σωματικού βάρους μεταξύ 3 και 20 kg, ο γιατρός θα αποφασίσει σχετικά με τη σωστή δόση του Tivicay, με βάση το σωματικό βάρος και την ηλικία του παιδιού σας.
- Εάν τα δισκία καταπίνονται ολόκληρα με νερό, τα παιδιά **δεν πρέπει να καταπίνουν πάνω από ένα δισκίο τη φορά** προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος πνιγμού.
- Το Tivicay **δεν** θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους με **λοίμωξη από HIV που είναι ανθεκτική** σε άλλα φάρμακα παρόμοια με το Tivicay.

Πώς να πάρετε τα διασπειρόμενα δισκία

- Τα διασπειρόμενα δισκία μπορούν να διασπείρονται σε πόσιμο νερό ή να καταπίνονται ολόκληρα μαζί με πόσιμο νερό. Όταν διασπείρονται, η ποσότητα του νερού θα εξαρτάται από τον αριθμό των συνταγογραφημένων δισκίων. Το(τα) δισκίο(α) θα πρέπει να διασπείρεται(ονται) πλήρως πριν από την κατάποση.
Ανατρέξτε στις ξεχωριστές οδηγίες χρήσης για τον τρόπο διασποράς και χορήγησης των δισκίων χρησιμοποιώντας το δοσιμετρικό κύπελλο και τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση που παρέχονται σε αυτήν τη συσκευασία.
- **Μη** μασάτε, κόβετε ή θρυμματίζετε τα δισκία.
- Το Tivicay μπορεί να ληφθεί **με ή χωρίς τροφή**. Όταν το Tivicay λαμβάνεται δύο φορές την ημέρα, ο γιατρός μπορεί να σας συμβουλευτεί να το παίρνετε με τροφή.

Το Tivicay διατίθεται επίσης και σε μορφή **επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων**. Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και τα διασπειρόμενα δισκία δεν είναι ίδια. Συνεπώς, **μην αλλάζετε** μεταξύ επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων και διασπειρόμενων δισκίων χωρίς να ενημερώσετε πρώτα τον γιατρό σας.

Αντιόξινα φάρμακα

Τα αντιόξινα, για την αντιμετώπιση της **δυσπεψίας** και του **καύσου**, μπορεί να σταματήσουν την απορρόφηση του Tivicay από τον οργανισμό σας και να το καταστήσουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Tivicay, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του. Άλλα φάρμακα που μειώνουν τα οξέα, όπως η ρανιτιδίνη και η ομεπραζόλη μπορούν να ληφθούν κατά την ίδια χρονική στιγμή με το Tivicay.

→ Συμβουλευτείτε το γιατρό σας σχετικά με τη λήψη φαρμάκων που μειώνουν τα οξέα μαζί με το Tivicay.

Συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου ή πολυβιταμίνες

Τα συμπληρώματα ασβεστίου, συμπληρώματα σιδήρου ή πολυβιταμίνες μπορεί να σταματήσουν την απορρόφηση του Tivicay στον οργανισμό σας και να το καταστήσουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Μην πάρετε συμπλήρωμα ασβεστίου, συμπλήρωμα σιδήρου ή πολυβιταμίνη κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη λήψη του Tivicay, ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Απευθυνθείτε στο γιατρό σας για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων ασβεστίου, συμπληρωμάτων σιδήρου ή πολυβιταμινών μαζί με το Tivicay.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Tivicay από την κανονική

Αν (εσείς ή το παιδί σας) πάρετε πολλά δισκία Tivicay, **συμβουλευτείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Tivicay.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Tivicay

Εάν (εσείς ή το παιδί σας) παραλείψετε μία δόση, πάρτε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Αλλά εάν πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας εντός 4 ωρών, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Tivicay χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Συνεχίστε τη λήψη του Tivicay για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην τη διακόψετε, εκτός και αν το συστήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Αυτές δεν είναι συχνές σε άτομα που παίρνουν Tivicay. Στα σημεία συμπεριλαμβάνονται:

- δερματικό εξάνθημα
 - υψηλή θερμοκρασία (πυρετός)
 - έλλειψη ενέργειας (κόπωση)
 - οίδημα, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (αγγειοοίδημα), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
 - μυαλγίες ή αρθραλγίες
- **Επισκεφθείτε αμέσως ένα γιατρό.** Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διεξάγει ηπατικές, νεφρικές ή αιματολογικές εξετάσεις και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Tivicay.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα:**

- κεφαλαλγία
- διάρροια
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10 άτομα:**

- εξάνθημα
- φαγούρα (κνησμός)
- έμετος
- στομαχικός πόνος (πόνος κοιλιακής χώρας)
- στομαχική (κοιλιακή) δυσφορία
- αϋπνία
- ζάλη
- ανώμαλα όνειρα
- κατάθλιψη (αίσθημα βαθιάς θλίψης και αναξιοσύνης)
- άγχος
- έλλειψη ενέργειας (κόπωση)
- αέρια (μετεωρισμός)
- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων
- αύξηση του επιπέδου των ενζύμων που παράγονται στους μύες (κρεατινοφωσφοκινάση).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100 άτομα:**

- φλεγμονή του ήπατος (*ηπατίτιδα*)
- απόπειρα αυτοκτονίας*
- αυτοκτονικές σκέψεις*
- κρίση πανικού
- πόνος στις αρθρώσεις
- μυϊκός πόνος

* *ιδίως σε ασθενείς που είχαν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας στο παρελθόν*

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 1.000 άτομα:**

- ηπατική ανεπάρκεια (σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού των ματιών ή ασυνήθιστα σκούρα ούρα).
- αύξηση της χολερυθρίνης (μία δοκιμασία της ηπατικής λειτουργίας) στο αίμα σας.

Συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής

Τα άτομα με προχωρημένη λοίμωξη HIV (AIDS) έχουν εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα και αυξημένες πιθανότητες να παρουσιάσουν σοβαρές λοιμώξεις (*ευκαιριακές λοιμώξεις*). Τέτοιου είδους λοιμώξεις μπορεί να ήταν «σιωπηρές» και να μην είχαν ανιχνευτεί από το εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα πριν από την έναρξη της θεραπείας. Μετά την έναρξη της θεραπείας, το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται πιο δυνατό και μπορεί να επιτεθεί στις λοιμώξεις, το οποίο μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής. Στα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνονται **πυρετός**, συν ορισμένα από τα ακόλουθα:

- κεφαλαλγία
- στομαχικό άλγος
- δυσκολία αναπνοής

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται δυνατότερο, μπορεί επίσης να επιτεθεί σε υγιές ιστό του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να αναπτυχθούν μήνες μετά την έναρξη της λήψης φαρμάκων για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από HIV. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν:

- αίσθημα παλμών (πολύ γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός παλμός) ή τρόμος
- υπερδραστηριότητα (υπερβολική ανησυχία και κίνηση)
- αδυναμία που ξεκινά από τα χέρια και τα πόδια και μεταφέρεται προς τα επάνω στον κορμό του σώματος.

Εάν (εσείς ή το παιδί σας) παρουσιάσετε συμπτώματα λοίμωξης και φλεγμονής ή εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τα παραπάνω συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.** Μην πάρετε άλλα φάρμακα για την αντιμετώπιση της λοίμωξης χωρίς να συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

Πόνος στις αρθρώσεις, δυσκαμψία και προβλήματα στα οστά

Ορισμένοι ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή κατά του HIV αναπτύσσουν μια πάθηση που ονομάζεται *οστεονέκρωση*. Κατά την πάθηση αυτή, μέρη του οστίτη ιστού νεκρώνονται λόγω ανεπαρκούς αιμάτωσης του οστού. Οι ασθενείς ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της πάθησης:

- εάν λαμβάνουν συνδυαστική αγωγή για μεγάλο χρονικό διάστημα
- εάν λαμβάνουν συγχρόνως αντιφλεγμονώδη φάρμακα που ονομάζονται κορτικοστεροειδή
- εάν καταναλώνουν οινόπνευματώδη
- εάν το ανοσοποιητικό τους σύστημα είναι πολύ εξασθενημένο
- εάν είναι υπέρβαροι.

Στα σημεία της οστεονέκρωσης συμπεριλαμβάνονται:

- δυσκαμψία των αρθρώσεων
- ενοχλήσεις και πόνοι στις αρθρώσεις (κυρίως στο ισχίο, το γόνατο ή τον ώμο)
- δυσχέρεια στις κινήσεις.

Εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα:

→ **Ενημερώστε το γιατρό σας.**

Επιδράσεις σε σωματικό βάρος, λιπίδια στο αίμα και γλυκόζη στο αίμα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HIV μπορεί να υπάρξει αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και τον τρόπο ζωής, και στην περίπτωση των λιπιδίων του αίματος μερικές φορές με τα ίδια τα φάρμακα για τον HIV. Ο γιατρός σας θα εξετάσει αυτές τις αλλαγές.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Tivicay

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή. Μην αφαιρείτε το αφυγραντικό μέσο. Μην καταπιείτε το αφυγραντικό μέσο. Γι αυτό το φάρμακο δεν απαιτούνται ειδικές συνθήκες φύλαξης όσον αφορά τη θερμοκρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Tivicay

Η δραστική ουσία είναι η ντολουτεγκραβίρη. Κάθε δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη που ισοδυναμεί με 5 mg ντολουτεγκραβίρης.

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, κολλοειδές διοξείδιο πυριτίου και μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κροσποβιδόνη, νάτριο στεατυλοφουμαρικό, διϋδρικό θειικό ασβέστιο, σουκραλόζη, βελτιωτικό γεύσης κρέμα φράουλας, διοξείδιο του τιτανίου (E171), υπρομελλόζη και πολυαιθυλενογλυκόλη.

Εμφάνιση του Tivicay και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα διασπειρόμενα δισκία Tivicay 5 mg είναι λευκά, στρογγυλά, αμφίκυρτα δισκία που φέρουν τον κωδικό «SV H7S» στη μία πλευρά και την ένδειξη «5» στην άλλη πλευρά. Η φιάλη περιέχει αφυγραντικό μέσο για ελάττωση της υγρασίας. Αφού ανοιχθεί η φιάλη, διατηρείτε το αφυγραντικό μέσο στη φιάλη και μην το αφαιρέσετε.

Τα διασπειρόμενα δισκία παρέχονται σε φιάλες που περιέχουν 60 δισκία.

Με τη συσκευασία παρέχονται ένα δοσιμετρικό κύπελλο και μία σύριγγα για από του στόματος χορήγηση.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Τέλ/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Τел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Τέλ/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline, s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

Portugal

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
Infomed@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {μήνας EEEE}.

Άλλες πηγές πληροφοριών

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

Αναλυτικές οδηγίες χρήσης

Διαβάστε αυτές τις Οδηγίες χρήσης πριν χορηγήσετε μία δόση του φαρμάκου.

Ακολουθήστε τα βήματα, χρησιμοποιώντας καθαρό πόσιμο νερό για να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε μία δόση σε ένα βρέφος ή ένα παιδί που δεν μπορεί να καταπιεί τα δισκία.

Σημαντικές πληροφορίες

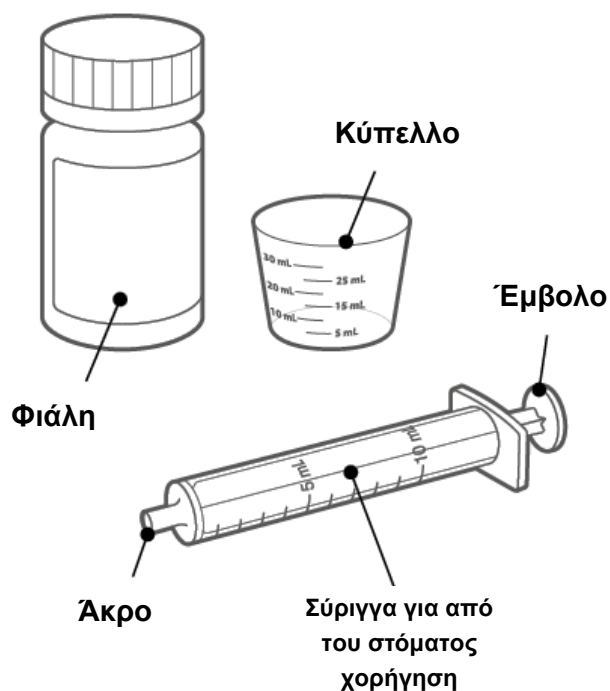
Πάντοτε να χορηγείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του επαγγελματία υγείας. Απευθυνθείτε στον επαγγελματία υγείας εάν δεν είστε βέβαιοι.

Μη μασάτε, κόβετε ή θρυμματίζετε τα δισκία.

Εάν ξεχάσετε να χορηγήσετε μία δόση του φαρμάκου, χορηγήστε τη αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Αλλά εάν πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση σας εντός 4 ωρών, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε και πάρτε την επόμενη δόση τη συνήθη ώρα. Κατόπιν, συνεχίστε τη θεραπεία σας όπως πριν. Μη χορηγήσετε 2 δόσεις την ίδια στιγμή ή μεγαλύτερη ποσότητα από αυτή που σας έχει συνταγογραφήσει ο επαγγελματίας υγείας.

Εάν χορηγήσετε μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου από την κανονική, αναζητήστε αμέσως επείγουσα ιατρική βοήθεια.

Εάν το παιδί σας είναι σε θέση και προτιμά να καταπιεί τα δισκία, τότε μπορείτε να παραλείψετε τα παρακάτω βήματα.



Η συσκευασία σας περιέχει:

- Μία φιάλη που περιέχει 60 δισκία.
- Σετ χορήγησης:
 - **Κύπελλο:** χρησιμοποιήστε το για να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε το φάρμακο σε **παιδιά**.
 - **Σύριγγα για από του στόματος χορήγηση:** χρησιμοποιήστε την για να χορηγήσετε το φάρμακο σε **βρέφη**.

Θα χρειαστείτε επίσης:

- Καθαρό πόσιμο νερό.

Προετοιμασία

1. Προσθέστε νερό

Οδηγός για τον όγκο του νερού

Αριθμός δισκίων	1	2	3	4	5	6
Όγκος νερού	5 mL			10 mL		



- Προσθέστε καθαρό πόσιμο νερό στο κύπελλο. Ο παραπάνω Οδηγός για τον όγκο του νερού δείχνει την ποσότητα του νερού που χρειάζεται για τη συνταγογραφημένη δόση.

Χρησιμοποιείτε μόνο πόσιμο νερό.

Μη χρησιμοποιείτε άλλο ρόφημα ή φαγητό για να προετοιμάσετε τη δόση.

2. Προετοιμάστε το φάρμακο



- Προσθέστε τον καθορισμένο αριθμό δισκίων στο νερό.
- Αναδεύστε απαλά το κύπελλο για 1 έως 2 λεπτά για να διασπαρούν τα δισκία. Το φάρμακο θα γίνει θολό. Προσέξτε ώστε να μη χυθεί οποιαδήποτε ποσότητα του φαρμάκου.
- Βεβαιωθείτε ότι το φάρμακο είναι έτοιμο. Εάν υπάρχουν κομμάτια των δισκίων, αναδεύστε το κύπελλο μέχρι να διαλυθούν.

Εάν χύσετε οποιαδήποτε ποσότητα φαρμάκου, καθαρίστε την.

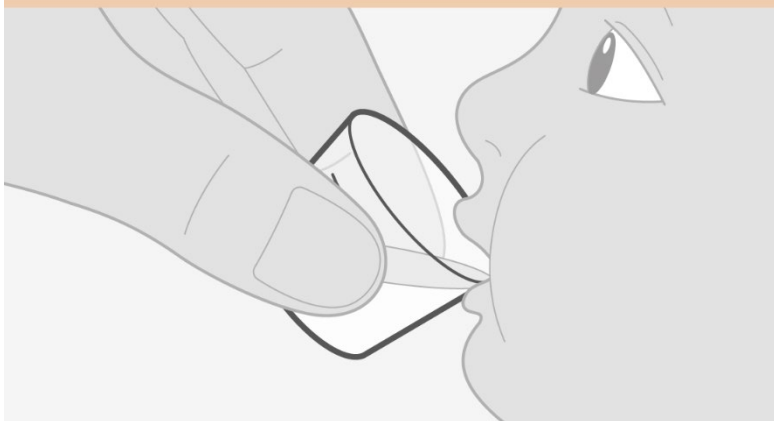
Απορρίψτε την υπόλοιπη ποσότητα του παρασκευασμένου φαρμάκου και προετοιμάστε μία νέα δόση.

Πρέπει να χορηγήσετε τη δόση του φαρμάκου εντός 30 λεπτών από την προετοιμασία της δόσης. Εάν έχουν περάσει πάνω από 30 λεπτά, ξεπλύνετε τη δόση και προετοιμάστε μία νέα δόση φαρμάκου.

Χορήγηση του φαρμάκου

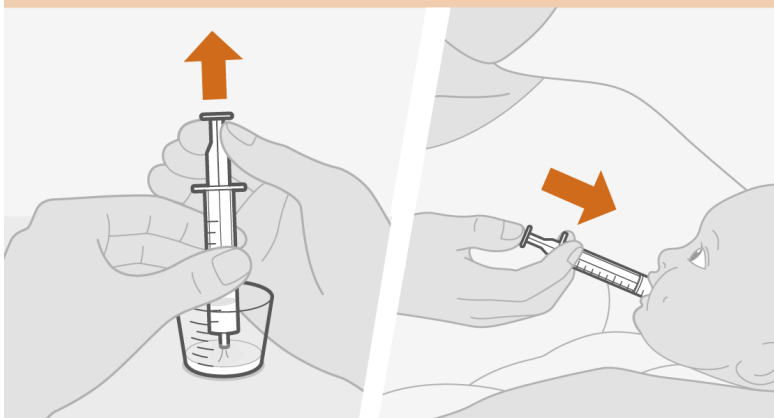
3. Χορηγήστε το φάρμακο

Χορηγήστε το φάρμακο σε ένα παιδί



- Βεβαιωθείτε ότι το παιδί βρίσκεται σε όρθια θέση. Χορηγήστε ολόκληρη την ποσότητα του παρασκευασμένου φαρμάκου στο παιδί.
- Προσθέστε ακόμη 5 mL πόσιμο νερού στο κύπελλο, αναδεύστε και δώστε το στο παιδί να το πει.
- Επαναλάβετε εάν απομένει κάποια ποσότητα φαρμάκου στο κύπελλο έτσι ώστε να βεβαιωθείτε ότι το παιδί έχει λάβει ολόκληρη τη δόση.

Χορηγήστε το φάρμακο σε ένα βρέφος



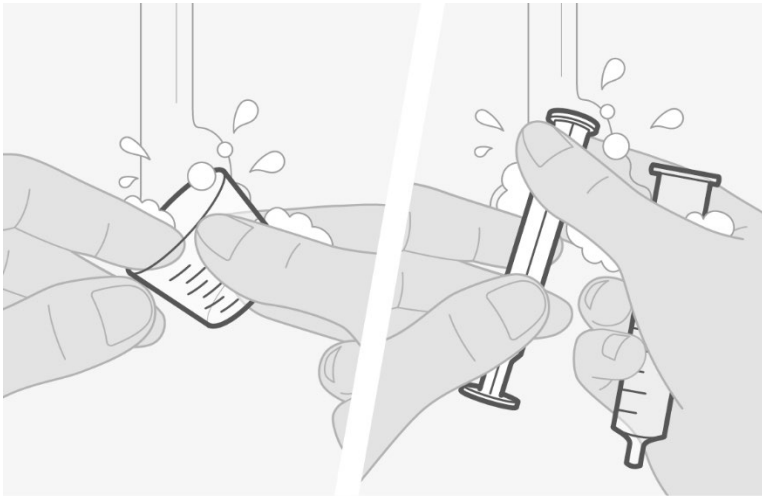
- Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση στο παρασκευασμένο φάρμακο και αναρροφήστε ολόκληρη την ποσότητα του φαρμάκου στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο.
- Τοποθετήστε το άκρο της σύριγγας για από του στόματος χορήγηση στο εσωτερικό του μάγουλου του βρέφους. Πιέστε απαλά το έμβολο για να χορηγήσετε αργά τη δόση.
- Προσθέστε ακόμη 5 mL πόσιμο νερού στο κύπελλο και αναδεύστε. Αναρροφήστε το υπόλοιπο φάρμακο στη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση και χορηγήστε ολόκληρη την ποσότητα στο βρέφος.

- Επαναλάβετε εάν απομένει κάποια ποσότητα φαρμάκου στο κύπελλο έτσι ώστε να βεβαιωθείτε ότι το βρέφος έχει λάβει ολόκληρη τη δόση.

Περιμένετε προκειμένου το βρέφος να καταπιεί το φάρμακο.

4. Καθαρίστε τα αντικείμενα χορήγησης των δόσεων

Καθαρισμός



- Πλύνετε το κύπελλο με νερό.
- Τραβήξτε και βγάλτε το έμβολο από τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση και πλύνετε τα μέρη της σύριγγας ξεχωριστά με νερό. Αφήστε τα μέρη να στεγνώσουν πλήρως πριν από την επανασυναρμολόγηση και αποθήκευση.
- Όλα τα χρησιμοποιημένα μέρη πρέπει να είναι καθαρά πριν από την προετοιμασία της επόμενης δόσης.

Πληροφορίες αποθήκευσης

Φυλάσσετε τα δισκία στη φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη ερμητικά κλειστή.

Η φιάλη περιέχει ένα δοχείο αποξηραντικού μέσου που βοηθάει να διατηρούνται τα δισκία στεγνά. **Μην** τρώτε το αφυγραντικό μέσο. **Μην** αφαιρείτε το αφυγραντικό μέσο.

Φυλάσσετε όλα τα φάρμακα σε μέρη που δεν τα φθάνουν τα παιδιά.

Πληροφορίες απόρριψης

Όταν όλα τα δισκία στη φιάλη έχουν ληφθεί ή δεν χρειάζονται πλέον, απορρίψτε τη φιάλη, το κύπελλο και τη σύριγγα για από του στόματος χορήγηση. Απορρίψτε τα εφαρμόζοντας τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες απόρριψης οικιακών απορριμμάτων.

Η επόμενη συσκευασία θα περιέχει νέο κύπελλο και σύριγγα για από του στόματος χορήγηση.

Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ντολουτεγκραβίρη, ντολουτεγκραβίρη / αβακαβίρη / λαμβουδίνη, ντολουτεγκραβίρη / λαμβουδίνη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Ενόψει των διαθέσιμων δεδομένων κυρίως από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης σε ορισμένες περιπτώσεις στενής χρονικής σχέσης, και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ ντολουτεγκραβίρης και "κρίσης πανικού" είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα.

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι όχι μόνο ασθενείς με προϋπάρχουσες ψυχιατρικές διαταραχές επηρεάζονται από αυτό το πρόβλημα αλλά επίσης και ασθενείς χωρίς προηγούμενως διαγνωσθέντα ψυχιατρικά προβλήματα. Δεδομένου ότι υπάρχουν αρκετά στοιχεία που υποστηρίζουν μια αιτιώδη σχέση μεταξύ της χορήγησης φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν DTG και της έναρξης κρίσης πανικού, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι συνταγογραφικές πληροφορίες προϊόντων που περιέχουν DTG θα πρέπει να περιλαμβάνουν την "κρίση πανικού" ως ανεπιθύμητη ενέργεια με κατανομή συχνότητας "όχι συχνή".

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ντολουτεγκραβίρη, ντολουτεγκραβίρη / αβακαβίρη / λαμβουδίνη, ντολουτεγκραβίρη / λαμβουδίνη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) ντολουτεγκραβίρη, ντολουτεγκραβίρη / αβακαβίρη / λαμβουδίνη, ντολουτεγκραβίρη / λαμβουδίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.