

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Donato 50 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη, που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης, και 300 mg λαμβουδίνη.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Οβάλ, αμφίκυρτο, λευκό, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, περίπου 18,5 x 9,5 mm, με χαραγμένο το «SV 137» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Donato ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας Τύπου 1 (HIV-1) σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg, χωρίς γνωστή ή πιθανολογούμενη ανοχή στην κατηγορία των αναστολέων της ιντεγκράσης ή στη λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

Δοσολογία

Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας άνω των 12 ετών και σωματικού βάρους τουλάχιστον 40 kg).

Η συνιστώμενη δόση του Donato σε ενήλικες και εφήβους είναι ένα δισκίο των 50 mg/300 mg μία φορά ημερησίως.

Προσαρμογές της δόσης

Διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ντολουτεγκραβίρης για την περίπτωση που ενδείκνυται αναπροσαρμογή της δόσης λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (π.χ., ριφαμπικίνης, καρβαμαζεπίνης, οξκαρβαζεπίνης, φαινυτοΐνης, φαινοβαρβιτάλης, υπερίκον το διάτρητον, ετραβιρίνης (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), εφαιβιρένζης, νεβιραπίνης ή τιπραναβίρης/ριτοναβίρης, βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Σε αυτές τις περιπτώσεις ο ιατρός θα πρέπει να ανατρέχει στις επιμέρους πληροφορίες του προϊόντος της ντολουτεγκραβίρης.

Παραλειφθείσες δόσεις

Εάν ο ασθενής παραλείψει μία δόση του Donato, θα πρέπει να λάβει το Donato το συντομότερο δυνατό, υπό την προϋπόθεση ότι η επόμενη δόση δεν πρόκειται να ληφθεί εντός 4 ωρών. Εάν η επόμενη δόση είναι προγραμματισμένο 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 του Donato σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Το Donato δεν συνιστάται για χρήση σε ασθενείς με καθαρή κρεατινίνης < 50 mL/min (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.

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 το Donato θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Donato σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή με σωματικό βάρος κάτω των 40 kg δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Το Donato μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μετάδοση του HIV

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

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με τη ντολουτεγκραβίρη, οι οποίες χαρακτηρίζονταν από εξάνθημα, συστηματικά ευρήματα και, ορισμένες φορές, δυσλειτουργία οργάνων, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων. Το Donato 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 ηπατικών αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται. Η καθυστέρηση στη διακοπή της θεραπείας με Donato ή άλλων ύποπτων δραστικών ουσιών μετά την εμφάνιση υπερευαισθησίας μπορεί να οδηγήσει σε απειλητική για τη ζωή αλλεργική αντίδραση.

Σωματικό βάρος και μεταβολικές παράμετροι

Κατά τη διάρκεια της αντιρετροϊκής θεραπείας μπορεί να παρουσιαστεί αύξηση του σωματικού βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Οι μεταβολές αυτές μπορεί εν μέρει να συνδέονται με τον έλεγχο της νόσου και τον τρόπο ζωής. Αναφορικά με τα λιπίδια, σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει ένδειξη επίδρασης της θεραπείας, ενώ αναφορικά με την αύξηση του σωματικού βάρους, δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις που να σχετίζουν την εν λόγω μεταβολή με κάποια συγκεκριμένη θεραπεία. Για την παρακολούθηση των λιπιδίων και της γλυκόζης αίματος γίνεται αναφορά στις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη θεραπεία του HIV. Οι διαταραχές των λιπιδίων θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις.

Ηπατική νόσος

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ηπατικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης αντι-ϊικής θεραπείας για ηπατίτιδα Β ή C, ανατρέξτε επίσης στις αντίστοιχες πληροφορίες του προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.

Το Donato περιλαμβάνει λαμβουδίνη, η οποία είναι δραστική έναντι της ηπατίτιδας Β. Η ντολουτεγκραβίρη δεν διαθέτει τέτοια δράση. Σε γενικές γραμμές, η μονοθεραπεία με λαμβουδίνη δεν θεωρείται επαρκής θεραπεία για την αντιμετώπιση της ηπατίτιδας Β, καθώς ο κίνδυνος ανάπτυξης ανοχής της ηπατίτιδας Β είναι υψηλός. Ως εκ τούτου, γενικά απαιτείται ένας πρόσθετος αντι-ϊικός παράγοντας στην περίπτωση που το Donato χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β. Θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις κατευθυντήριες οδηγίες της θεραπείας.

Εάν το Donato διακοπεί σε ασθενείς με συλλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, συνιστάται περιοδική παρακολούθηση των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας και των δεικτών αντιγραφής του HBV, καθώς η διακοπή της λαμβουδίνης μπορεί να οδηγήσει σε οξεία επιδείνωση της ηπατίτιδας.

Οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένης της χρόνιας ενεργής ηπατίτιδας, έχουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης διαταραχών της ηπατικής λειτουργίας κατά τη συνδυασμένη αντιρετροϊκή θεραπεία και θα πρέπει να παρακολουθούνται σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Εάν σε αυτούς τους ασθενείς υπάρχουν ενδείξεις επιδεινούμενης ηπατικής νόσου, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής ή οριστικής διακοπής της θεραπείας.

Σύνδρομο ανοσολογικής επανενεργοποίησης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί φλεγμονώδης αντίδραση σε ασυμπτωματικά ή υπολειμματικά ευκαιριακά παθογόνα και να προκαλέσει σοβαρές κλινικές παθήσεις ή επιδείνωση των συμπτωμάτων. Κατά κανόνα, τέτοιες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί εντός των πρώτων εβδομάδων ή μηνών από την έναρξη της CART. Σχετικά παραδείγματα είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια από κυτταρομεγαλοϊό, οι γενικευμένες και/ή οι εστιακές μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις και η πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (αναφέρεται συχνά ως PCP). Οποιαδήποτε φλεγμονώδη συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται και να ξεκινά θεραπεία όταν απαιτείται. Επίσης έχουν αναφερθεί αυτοάνοσες διαταραχές (όπως νόσος Graves και αυτοάνοση ηπατίτιδα) στο πλαίσιο της ανοσολογικής επανενεργοποίησης. Ωστόσο, ο αναφερόμενος χρόνος έως την εμφάνισή τους ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορούν να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας.

Αυξήσεις 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. (βλ. «Ηπατοπάθεια» ωρίτερα σε αυτή την παράγραφο και επίσης παράγραφο 4.8).

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μετά από έκθεση *in utero*

Τα νουκλεοσιδικά και τα νουκλεοτιδικά ανάλογα ενδέχεται να επηρεάσουν τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε ποικίλους βαθμούς. Αυτή η επίδραση είναι πιο έντονη με τη σταβουδίνη, τη διδανοσίνη και τη ζιδοβουδίνη. Έχουν υπάρξει αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη τα οποία είχαν εκτεθεί ενδομητρικά (*in utero*) και/ή μεταγεννητικά σε νουκλεοσιδικά ανάλογα. Αυτές οι αναφορές αφορούσαν κυρίως σε θεραπεία με σχήματα που περιέχουν ζιδοβουδίνη. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν είναι αιματολογικές διαταραχές (αναιμία, ουδετεροπενία) και μεταβολικές διαταραχές (αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα, αυξημένα επίπεδα λιπάσης στο αίμα). Οι αντιδράσεις αυτές συχνά ήταν παροδικές. Έχουν αναφερθεί σπάνια ορισμένες νευρολογικές διαταραχές όψιμης εκδήλωσης (υπερτονία, σπασμός, μη φυσιολογική συμπεριφορά). Επί του παρόντος δεν είναι γνωστό εάν αυτές οι νευρολογικές διαταραχές είναι παροδικές ή μόνιμες. Αυτά τα ευρήματα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για κάθε παιδί που έχει εκτεθεί ενδομητρικά (*in utero*) σε νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα και εμφανίζει σοβαρά κλινικά ευρήματα άγνωστης αιτιολογίας, ιδίως νευρολογικά ευρήματα. Τα ευρήματα αυτά δεν επηρεάζουν τις υφιστάμενες εθνικές συστάσεις για τη χρήση αντιρετροϊκής θεραπείας σε έγκυες γυναίκες για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης του HIV.

Οστεονέκρωση

Παρότι η αιτιολογία θεωρείται πολυπαραγοντική (συμπεριλαμβανομένης χρήσης κορτικοστεροειδών, τα διφωσφονικά, η κατανάλωση οινοπνεύματος, η σοβαρή ανοσοκαταστολή, ο υψηλότερος δείκτης μάζας σώματος), έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης 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.

Ευκαιριακές λοιμώξεις

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η ντολουτεγκραβίρη, η λαμβουδίνη ή οποιαδήποτε άλλη αντιρετροϊκή θεραπεία δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από HIV και ότι ενδέχεται να εμφανίσουν 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

Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δισ ημερησίως όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, υπερίκον το διάτρητον, ετραβιρίνη (χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης), εφαβιρένζη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Donato δεν πρέπει να συγχορηγείται με αντιόξινα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα. Τα αντιόξινα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα συνιστάται να λαμβάνονται 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν από το Donato (βλ. παράγραφο 4.5).

Όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή, το Donato και τα συμπληρώματα ή οι πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μπορούν να λαμβάνονται την ίδια στιγμή. Εάν το Donato χορηγείται σε κατάσταση νηστείας, τα συμπληρώματα και οι πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο συνιστάται να λαμβάνονται 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν από το Donato (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ντολουτεγκραβίρη αύξησε τις συγκεντρώσεις της μετορμίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται η αναπροσαρμογή της δόσης της μετορμίνης κατά την έναρξη και τη διακοπή της συγχορήγησης του Donato με μετορμίνη, για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.5). Η μετορμίνη αποβάλλεται από τους νεφρούς και, επομένως, είναι σημαντικό να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία όταν συγχορηγείται με Donato. Αυτός ο συνδυασμός ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης σταδίου 3a, 45–59 mL/min) και συνιστάται προσεκτική προσέγγιση. Συνιστάται θερμά να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης της μετορμίνης.

Ο συνδυασμός του Donato με κλαδριβίνη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Το Donato δεν πρέπει να λαμβάνεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ντολουτεγκραβίρη, λαμβουδίνη ή εμτρισταβίνη, εκτός από την περίπτωση στην οποία ενδείκνυται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης λόγω φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.5).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων χρησιμοποιώντας το Donato. Το Donato περιέχει ντολουτεγκραβίρη και λαμβουδίνη, ως εκ τούτου οποιεσδήποτε αλληλεπιδράσεις οι οποίες έχουν διαπιστωθεί με αυτές τις δραστικές ουσίες μεμονωμένα αφορούν και το Donato. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ ντολουτεγκραβίρης και λαμβουδίνης.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης και της λαμβουδίνης

Η ντολουτεγκραβίρη αποβάλλεται κυρίως μέσω μεταβολισμού από τη γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράση διφωσφορικής ουριδίνης (UGT) 1A1. Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί επίσης υπόστρωμα των UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντίστασης για τον καρκίνο του μαστού (BCRP). Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση του Donato με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τα UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 και/ή την P-gr μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν αυτά τα ένζυμα ή τους μεταφορείς μπορεί να μειώσουν τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα και να μειώσουν τη θεραπευτική επίδραση της ντολουτεγκραβίρης.

Η απορρόφηση της ντολουτεγκραβίρης μειώνεται από ορισμένες αντιόξινες ουσίες και συμπληρώματα που περιέχουν μεταλλικά κατιόντα (βλ. Πίνακα 1).

Η λαμβουδίνη αποβάλλεται μέσω της νεφρικής οδού. Η ενεργή νεφρική απέκκριση της λαμβουδίνης στα ούρα διαμεσολαβείται από τον OCT2 και τους μεταφορείς εξώθησης πολλαπλών φαρμάκων και τοξινών (MATE1 και MATE2-K). Η τριμεθοπρίμη (ένας αναστολέας αυτών των μεταφορέων) έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στο πλάσμα, ωστόσο η συνεπακόλουθη αύξηση δεν ήταν κλινικά σημαντική (βλ. Πίνακα 1). Η ντολουτεγκραβίρη είναι αναστολέας των OCT2 και MATE1. Ωστόσο, βάσει μίας διασταυρούμενης ανάλυσης μελετών, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης ήταν παρόμοιες με και χωρίς τη συγχορήγηση ντολουτεγκραβίρης, γεγονός που δείχνει ότι η ντολουτεγκραβίρη δεν έχει σημαντική επίδραση στην έκθεση στη λαμβουδίνη *in vivo*. Η λαμβουδίνη αποτελεί επίσης υπόστρωμα του μεταφορέα ηπατικής πρόσληψης OCT1. Καθώς η ηπατική αποβολή διαδραματίζει έλασσον ρόλο στην κάθαρση της λαμβουδίνης, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις λόγω αναστολής του OCT1 είναι απίθανο να είναι κλινικά σημαντικές.

Παρόλο που η λαμβουδίνη είναι υπόστρωμα των BCRP και P-gr *in vitro*, δεδομένης της υψηλής απόλυτης βιοδιαθεσιμότητάς της (βλ. παράγραφο 5.2), οι αναστολείς αυτών των μεταφορέων εκροής είναι απίθανο να οδηγήσουν σε κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης.

Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης και της λαμβουδίνης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

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 κύριων ενζύμων ή μεταφορέων, όπως τα CYP3A4, CYP2C9 και P-gr (για περισσότερες πληροφορίες βλέπε παράγραφο 5.2).

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη ανέστειλε τους νεφρικούς μεταφορείς OCT2 και MATE1. *In vivo*, παρατηρήθηκε στους ασθενείς μείωση 10-14% της κάθαρσης της κρεατινίνης (το κλάσμα απέκκρισης που εξαρτάται από τη μεταφορά μέσω των OCT2 και MATE1). *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 [γνωστής επίσης ως δαλφαμπριδίνη], μετφορμίνη) (βλ. Πίνακα 1 και παράγραφο 4.3).

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

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

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

Πίνακας αλληλεπιδράσεων

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

Πίνακας 1: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

Φαρμακευτικά προϊόντα ανά θεραπευτικό πεδίο	Αλληλεπίδραση Γεωμετρική μέση μεταβολή (%)	Συστάσεις όσον αφορά τη συγχορήγηση
Αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα		
<i>Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης</i>		
Ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Ετραβιρίνη ↔ (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Η ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης μείωσε τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα. Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως για ασθενείς που λαμβάνουν ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης των 50 mg περίπου 12 ώρες μετά το Donato καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης με ετραβιρίνη χωρίς ενισχυμένους αναστολείς πρωτεάσης (για αυτή την αναπροσαρμογή της δόσης διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ντολουτεγκραβίρης, βλ. παράγραφο 4.2).
Λοπιναβίρη+ριτοναβίρη+ετραβιρίνη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

	Λοπιναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ Ετραβιρίνη ↔	
Δαρουναβίρη+ριτοναβίρη+ετραβιρίνη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% Δαρουναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ Ετραβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Εφαβιρένζη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Εφαβιρένζη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Κατά τη συγχορήγηση με εφαβιρένζη, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης των 50 mg περίπου 12 ώρες μετά το Donato καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης με εφαβιρένζη (για αυτή την αναπροσαρμογή της δόσης διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ντολουτεγκραβίρης, βλ. παράγραφο 4.2).
Νεβιραπίνη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται παρόμοια μείωση της έκθεσης με την εφαβιρένζη λόγω επαγωγής)	Κατά τη συγχορήγηση με νεβιραπίνη, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης των 50 mg περίπου 12 ώρες μετά το Donato καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης με νεβιραπίνη (για αυτή την αναπροσαρμογή της δόσης διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ντολουτεγκραβίρης, βλ. παράγραφο 4.2).
Ριλπιβιρίνη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Ριλπιβιρίνη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)</i>		
Δισοπροξιλική τενοφοβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Τενοφοβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης κατά το συνδυασμό του Donato με τενοφοβίρη, διδανοσίνη, σταβουδίνη ή ζιδοβουδίνη.
Εμτρισιταβίνη, διδανοσίνη, σταβουδίνη, τενοφοβίρη αλαφenaμίδη, ζιδοβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.	Το Donato δεν συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με προϊόντα που περιέχουν εμτρισιταβίνη, δεδομένου ότι τόσο η λαμβουδίνη (στο Donato) όσο και η εμτρισιταβίνη είναι ανάλογα κυτιδίνης

		(δηλαδή, υπάρχει κίνδυνος για ενδοκυτταρικές αλληλεπιδράσεις), βλ. παράγραφο 4.4.
<i>Αναστολείς πρωτεάσης</i>		
Αταζαναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Αταζαναβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (αναστολή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αταζαναβίρη+ριτοναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Τιπραναβίρη+ριτοναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Τιπραναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως κατά τη συγχορήγηση με τιπραναβίρη/ριτοναβίρη. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης των 50 mg περίπου 12 ώρες μετά το Donato καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης με τιπραναβίρη/ριτοναβίρη (για αυτή την αναπροσαρμογή της δόσης διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ντολουτεγκραβίρης, βλ. παράγραφο 4.2).
Φοσαμπρεναβίρη+ριτοναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Φοσαμπρεναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Ο συνδυασμός φοσαμπρεναβίρης/ριτοναβίρης μειώνει τις συγκεντρώσεις της ντολουτεγκραβίρης, αλλά με βάση περιορισμένα δεδομένα, δεν οδήγησε σε μείωση της αποτελεσματικότητας σε μελέτες Φάσης III. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Λοπιναβίρη+ριτοναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Λοπιναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Δαρουναβίρη+ριτοναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 22%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.

	$C_{max} \downarrow 11\%$ $C_t \downarrow 38\%$ Δαρουναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	
Άλλες αντι-ιϊκές δραστικές ουσίες		
Ντακλατασβίρη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ $AUC \uparrow 33\%$ $C_{max} \uparrow 29\%$ $C_t \uparrow 45\%$ Ντακλατασβίρη ↔	Η ντακλατασβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό. Η ντολουτεγκραβίρη δεν άλλαξε τη συγκέντρωση της ντακλατασβίρης στο πλάσμα. Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Λεντιπασβίρη/σοφοσμπουβίρη/Λαμβουδίνη (με αβακαβίρη)	Λαμβουδίνη ↔ Λεντιπασβίρη ↔ Σοφοσμπουβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Σοφοσμπουβίρη/βελπατασβίρη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ Σοφοσμπουβίρη ↔ Βελπατασβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Ριμπαβιρίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κλινικά σημαντική επίδραση δεν είναι πιθανή.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Αντιλοιμώδεις παράγοντες		
Τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη (Κο-τριμοξαζόλη)/λαμβουδίνη (160 mg/800 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες/300 mg εφάπαξ δόση)	Λαμβουδίνη: $AUC \uparrow 43\%$ $C_{max} \uparrow 7\%$ Τριμεθοπρίμη: $AUC \leftrightarrow$ Σουλφαμεθοξαζόλη: $AUC \leftrightarrow$ (αναστολή μεταφοράς οργανικών κατιόντων)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Αντιμυκοβακτηριδιακοί παράγοντες		
Ριφαμπικίνη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ $AUC \downarrow 54\%$ $C_{max} \downarrow 43\%$ $C_t \downarrow 72\%$ (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης των 50 mg περίπου 12 ώρες μετά το Donato καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης με ριφαμπικίνη (για αυτή την αναπροσαρμογή της δόσης διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα

		ντολουτεγκραβίρης, βλ. παράγραφο 4.2).
Ριφαμπουτίνη/ ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αντιεπιληπτικοί παράγοντες		
Καρβαμαζεπίνη/ ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Κατά τη συγχορήγηση με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης των 50 mg περίπου 12 ώρες μετά το Donato καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς (για αυτή την αναπροσαρμογή της δόσης διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ντολουτεγκραβίρης, βλ. παράγραφο 4.2).
Φαινοβαρβιτάλη/ ντολουτεγκραβίρη Φαινυτοΐνη/ντολουτεγκραβίρη Οξκαρβαζεπίνη/ ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχουν μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω επαγωγής του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη).	Κατά τη συγχορήγηση με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης των 50 mg περίπου 12 ώρες μετά το Donato καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης με αυτούς τους μεταβολικούς επαγωγείς (για αυτή την αναπροσαρμογή της δόσης διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ντολουτεγκραβίρης, βλ. παράγραφο 4.2).
Αντιισταμινικά (ανταγωνιστές H2 υποδοχέων της ισταμίνης)		
Ρανιτιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κλινικά σημαντική επίδραση δεν είναι πιθανή.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Σιμετιδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. Η κλινικά σημαντική επίδραση δεν είναι πιθανή.	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
Κυτταροτοξικά φάρμακα		
Κλαδριβίνη/Λαμβουδίνη	Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί. <i>In vitro</i> , η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορυλίωση της κλαδριβίνης, οδηγώντας σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης στην περίπτωση συνδυασμού σε κλινικές συνθήκες. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν την πιθανή	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Donato με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

	αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης.	
Διάφορα		
Σορβιτόλη		
Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/λαμβουδίνη	Εφάπαξ δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg. Λαμβουδίνη: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C _{max} ↓ 28%, 52%, 55%.	Όταν είναι εφικτό, αποφεύγετε τη χρόνια συγχορήγηση του Dovato με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοόλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοόλες (π.χ.: ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιϊκού φορτίου του HIV-1 όταν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρόνια συγχορήγηση.
Αναστολείς διαύλων καλίου		
Φαμπριδίνη (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη)/ντολουτεγκραβίρη	Φαμπριδίνη ↑	Η συγχορήγηση της ντολουτεγκραβίρης δυναμικά 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 Dovato αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Αντιόξινα και συμπληρώματα,		
Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	Τα αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση του Dovato (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα ασβεστίου/ντολουτεγκραβίρη (λήψη σε κατάσταση νηστείας)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	- Όταν λαμβάνεται μαζί με τροφή, το Dovato και τα συμπληρώματα ή οι πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μπορούν να λαμβάνονται την ίδια στιγμή. - Εάν το Dovato λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας, αυτά τα συμπληρώματα θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν από τη λήψη του Dovato.
Συμπληρώματα σιδήρου/ντολουτεγκραβίρη (λήψη σε κατάσταση νηστείας)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	

	(σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	
Πολυβιταμίνες (που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο και μαγνήσιο)/ντολουτεγκραβίρη (λήψη σε κατάσταση νηστείας)	Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	Οι αναφερόμενες μειώσεις της έκθεσης στην ντολουτεγκραβίρη παρατηρήθηκαν με τη λήψη της ντολουτεγκραβίρης και αυτών των συμπληρωμάτων σε κατάσταση νηστείας. Σε κατάσταση σίτισης, οι μεταβολές της έκθεσης μετά από λήψη μαζί με συμπληρώματα ασβεστίου ή σιδήρου τροποποιήθηκαν με την επίδραση της τροφής, οδηγώντας σε παρόμοια έκθεση με εκείνη που επιτυγχάνεται με τη ντολουτεγκραβίρη όταν χορηγείται σε κατάσταση νηστείας.
<i>Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων</i>		
Ομεπραζόλη	Ντολουτεγκραβίρη ↔	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δοσολογίας.
<i>Κορτικοστεροειδή</i>		
Πρεδνιζόνη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
<i>Αντιδιαβητικοί παράγοντες</i>		
Μετφορμίνη/ντολουτεγκραβίρη	Μετφορμίνη ↑ Ντολουτεγκραβίρη ↔ Κατά τη συγχορήγηση με ντολουτεγκραβίρη 50 mg QD: Μετφορμίνη AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Κατά τη συγχορήγηση με ντολουτεγκραβίρη 50 mg BID: Μετφορμίνη AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης κατά την έναρξη και τη διακοπή της συγχορήγησης του Donato με μετφορμίνη, για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναπροσαρμογής της δόσης της μετφορμίνης όταν συγχορηγείται με Donato, λόγω του αυξημένου κινδύνου γαλακτικής οξέωσης σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση της μετφορμίνης (παράγραφος 4.4).
<i>Φυτικά προϊόντα</i>		
Υπερικόν το διάτρητον/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ (Δεν έχει μελετηθεί, αναμένεται μείωση λόγω επαγωγής του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A, αναμένεται μείωση της έκθεσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται με την καρβαμαζεπίνη).	Η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως κατά τη συγχορήγηση με υπερικόν το διάτρητο. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο ντολουτεγκραβίρης των 50 mg περίπου 12 ώρες μετά το Donato καθ' όλη τη διάρκεια της συγχορήγησης με υπερικόν το διάτρητο (για αυτή την αναπροσαρμογή της δόσης διατίθεται ξεχωριστό σκεύασμα ντολουτεγκραβίρης, βλ. παράγραφο 4.2).
<i>Από στόματος λαμβανόμενα αντισυλληπτικά</i>		

Αιθινυλοιστραδιόλη (EE) και Norgestromin (NGMN)/ντολουτεγκραβίρη	<p>Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1%</p> <p>Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%</p>	<p>Η ντολουτεγκραβίρη δεν είχε φαρμακοδυναμική επίδραση στην Ωχρινοτρόπο Ορμόνη (LH), την Ωοθυλακιοτρόπο Ορμόνη (FSH) και την προγεστερόνη. Δεν είναι απαραίτητη η αναπροσαρμογή της δόσης των από στόματος λαμβανόμενων αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με το Dovato.</p>
--	--	--

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων 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 Dovato, 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 Dovato θα πρέπει να συζητούνται με την ασθενή.

Κύηση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός διπλού σχήματος δεν έχει μελετηθεί στην 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 ζώσες γεννήσεις (0,05-0,1%). Οι περισσότερες βλάβες του νευρικού σωλήνα προκύπτουν εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της ανάπτυξης του εμβρίου μετά τη σύλληψη (περίπου 6 εβδομάδες μετά την τελευταία έμμηνο ρύση). Εάν επιβεβαιωθεί εγκυμοσύνη κατά το πρώτο τρίμηνο ενώ η ασθενής λαμβάνει Dovato, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της συνέχισης του Dovato 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 υεκμηρίωση του κινδύνου βλαβών του νευρικού σωλήνα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην φάση αναπαραγωγής σε ζώα με ντολουτεγκραβίρη, δεν εντοπίστηκαν ανεπιθύμητες εκβάσεις στην ανάπτυξη, συμπεριλαμβανομένων των βλαβών του νευρικού σωλήνα (βλ. παράγραφο 5.3). Αποδείχτηκε ότι η ντολουτεγκραβίρη διαπερνά τον πλακούντα στα ζώα.

Περισσότερες από 1.000 εκβάσεις έκθεσης στη ντολουτεγκραβίρη, εγκύων κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της κύησης δεν καταδεικνύουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου τοξικότητας στο έμβρυο/νεογνό. Το Donato μπορεί να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του δευτέρου και τρίτου τριμήνου της κύησης εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο.

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σχετικά για τη χρήση της λαμβουδίνης σε έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 3.000 εκβάσεις από το πρώτο τρίμηνο) δεν καταδεικνύουν δυσμορφική τοξικότητα.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η λαμβουδίνη μπορεί να αναστείλει τον κυτταρικό αναδιπλασιασμό του DNA (βλ. παράγραφο 5.3). Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστή.

Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Έχει αποδειχθεί ότι τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα προκαλούν μιτοχονδριακή βλάβη διαφόρων βαθμών *in vitro* και *in vivo*. Έχουν υπάρξει αναφορές μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας σε HIV-αρνητικά βρέφη που εκτέθηκαν ενδομητρικά (*in utero*) και/ή μεταγεννητικά σε νουκλεοσιδικά ανάλογα (βλ. παράγραφο 4.4).

Θηλασμός

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

Με βάση περισσότερα από 200 ζεύγη μητέρων/παιδιών που λάμβαναν θεραπεία για HIV, οι συγκεντρώσεις της λαμβουδίνης στον ορό σε βρέφη που θηλάζουν από μητέρες που λαμβάνουν θεραπεία για τον HIV είναι πολύ χαμηλές (< 4% των συγκεντρώσεων στον ορό στη μητέρα) και μειώνονται σταδιακά σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα όταν τα βρέφη που θηλάζουν φτάνουν στην ηλικία των 24 εβδομάδων. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της λαμβουδίνης όταν χορηγείται σε βρέφη ηλικίας κάτω των τριών μηνών.

Συνιστάται οι γυναίκες που έχουν μολυνθεί από τον HIV να μη θηλάζουν τα βρέφη τους σε καμία περίπτωση προκειμένου να αποφευχθεί η μετάδοση του HIV.

Γονιμότητα

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

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Donato δεν έχει καμία ή έχει αμελητέα επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ότι έχει αναφερθεί ζάλη και υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του Donato θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συχνότερα είναι κεφαλαλγία (3%), διάρροια (2%), ναυτία (2%) και αϋπνία (2%).

Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με την ντολουτεγκραβίρη ήταν αντίδραση υπερευαισθησίας που περιελάμβανε εξάνθημα και σοβαρές επιδράσεις στο ήπαρ (βλ. παράγραφο 4.4).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κλινικές μελέτες και από τη μετεγκριτική εμπειρία παρατίθενται στον Πίνακα 2 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 ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2: Περιληπτικός πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών του Donato με βάση τις κλινικές μελέτες και τη μετεγκριτική εμπειρία με το Donato και τα επιμέρους συστατικά του

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
<i>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές:	ουδετεροπενία, αναιμία, θρομβοπενία
Πολύ σπάνιες:	αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:</i>	
Όχι συχνές:	υπερευαισθησία (βλ. παράγραφο 4.4), σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης (βλ. παράγραφο 4.4)
<i>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:</i>	
Πολύ σπάνιες:	γαλακτική οξέωση
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές:</i>	
Συχνές:	κατάθλιψη, άγχος, αϋπνία, ανώμαλα όνειρα
Όχι συχνές	Αυτοκτονικός ιδεασμός*, απόπειρα αυτοκτονίας * ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχον ιστορικό κατάθλιψης ή ψυχιατρικής ασθένειας.
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος:</i>	
Πολύ συχνές:	κεφαλαλγία
Συχνές:	ζάλη, υπνηλία
Πολύ σπάνιες:	περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού:</i>	
Πολύ συχνές:	ναυτία, διάρροια
Συχνές:	έμετος, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος/ δυσφορία
Σπάνιες:	παγκρεατίτιδα
<i>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:</i>	
Συχνές:	αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)
Όχι συχνές:	ηπατίτιδα
Σπάνιες	οξεία ηπατική ανεπάρκεια ¹ , αυξημένη χολερυθρίνη ²
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:</i>	
Συχνές:	εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία
Σπάνιες:	αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:</i>	

Συχνές:	αρθραλγία, μυϊκές διαταραχές (συμπεριλαμβανομένης της μυαλγίας)
Σπάνιες:	ραβδομυόλυση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Συχνές:	κόπωση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	
Συχνές:	αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK)
Σπάνιες:	αυξήσεις της αμυλάσης
<p>¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια εντοπίστηκε κατά τη μετεγκριτική παρατήρηση για τη ντολουτεγκραβίρη σε συνδυασμό με άλλα ARV. Η κατηγορία συχνότητας «σπάνιες» εκτιμήθηκε με βάση τις μετεγκριτικές αναφορές.</p> <p>² Σε συνδυασμό με αυξημένες τρανσαμινάσες.</p>	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μεταβολές στις βιοχημικές εργαστηριακές παραμέτρους

Η ντολουτεγκραβίρη έχει συσχετιστεί με αύξηση της κρεατινίνης ορού που εμφανίζεται κατά την πρώτη εβδομάδα της θεραπείας όταν χορηγείται μαζί με άλλα αντιρετροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα. Οι αυξήσεις της κρεατινίνης ορού εμφανίστηκαν εντός των πρώτων τεσσάρων εβδομάδων της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη και λαμβουδίνη και παρέμειναν σταθερές για 48 εβδομάδες. Στις συγκεντρωτικές μελέτες GEMINI παρατηρήθηκε μία μέση μεταβολή 10,3 $\mu\text{mol/L}$ από την τιμή αναφοράς (εύρος: -36,3 $\mu\text{mol/L}$ έως 55,7 $\mu\text{mol/L}$) μετά από 48 εβδομάδες θεραπείας. Αυτές οι μεταβολές συνδέονται με την ανασταλτική δράση της ντολουτεγκραβίρης στους μεταφορείς της κρεατινίνης στα νεφρικά σωληνάκια. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές και δεν αντικατοπτρίζουν μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β ή C

Στις μελέτες Φάσης III της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένου παράγοντα, 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 ομάδες θεραπείας. Αυξήσεις στις ηπατικές βιοχημικές παραμέτρους που συνάδουν με σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης παρατηρήθηκαν σε ορισμένους συμμετέχοντες με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα Β και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη, ιδίως σε εκείνους των οποίων η θεραπεία κατά της ηπατίτιδας Β διεκόπη (βλ. 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 (βλ. παράγραφο 4.4).

Οστεονέκρωση

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις οστεονέκρωσης, ειδικά σε ασθενείς με γενικώς αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου, προχωρημένη νόσο από HIV ή μακροχρόνια έκθεση σε CART. Η συχνότητα αυτής δεν είναι γνωστή (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο ανοσολογικής ανταπόκρισης

Σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV και σοβαρή ανοσοανεπάρκεια κατά την έναρξη συνδυαστικής αντιρετροϊκής θεραπείας (CART), μπορεί να εμφανιστεί 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 εμφάνισή τους ποικίλλει περισσότερο και αυτά τα συμβάντα μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Με βάση τα περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα με ντολουτεγκραβίρη ως μεμονωμένο παράγοντα ή με λαμβουδίνη ως μεμονωμένο παράγοντα σε συνδυασμό με άλλους αντιρετροϊκούς παράγοντες για την αντιμετώπιση εφήβων (ηλικίας 12 έως 17 ετών), 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

Δεν έχουν εντοπιστεί ειδικά συμπτώματα ή σημεία κατόπιν οξείας υπερδοσολογίας από ντολουτεγκραβίρη ή λαμβουδίνη πέραν από αυτά που αναφέρονται ως ανεπιθύμητες ενέργειες.

Δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπεία για την υπερδοσολογία από Donato. Αν συμβεί υπερδοσολογία, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπιστεί υποστηρικτικά με κατάλληλη παρακολούθηση κατά περίπτωση. Δεδομένου ότι η λαμβουδίνη απομακρύνεται με την αιμοδιύλιση, για την αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί συνεχής αιμοδιύλιση, παρότι δεν έχει μελετηθεί. 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-ϊικά για συστηματική χρήση, αντι-ϊικά για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον HIV, συνδυασμοί. Κωδικός ATC: J05AR25

Μηχανισμός δράσης

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

Η λαμβουδίνη, μέσω του ενεργού της μεταβολίτη 5'-τριφωσφορική (TP) λαμβουδίνη (ανάλογο της κυτιδίνης), αναστέλλει την ανάστροφη μεταγραφή του HIV-1 και του HIV-2 μέσω της ενσωμάτωσης της μονοφωσφορικής μορφής στην ιϊκή αλυσίδα του DNA, που οδηγεί στον τερματισμό της αλυσίδας. Η τριφωσφορική λαμβουδίνη έχει σημαντικά χαμηλότερη συγγένεια για τις πολυμεράσες του DNA των κυττάρων του ξενιστή.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αντι-ϊική δράση σε καλλιέργεια κυττάρων

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

Η IC₅₀ για τη ντολουτεγκραβίρη σε διάφορα 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).

Οι διάμεσες ή μέσες τιμές της IC₅₀ για τη λαμβουδίνη έναντι εργαστηριακών στελεχών HIV-1 κυμάνθηκαν από 0,007 έως 2,3 μM. Η μέση IC₅₀ έναντι εργαστηριακών στελεχών HIV-2 (*LAV2* και *EHO*) κυμάνθηκε από 0,16 έως 0,51 μM για τη λαμβουδίνη. Οι τιμές IC₅₀ της λαμβουδίνης έναντι υποτύπων του HIV-1 (A-G) κυμάνθηκαν από 0,001 έως 0,170 μM, έναντι της Ομάδας O από 0,030 έως 0,160 μM και έναντι απομονωθέντων στελεχών του HIV-2 από 0,002 έως 0,120 μM σε μονοπύρηννα κύτταρα περιφερικού αίματος.

Τα απομονωθέντα στελέχη HIV-1 (CRF01_AE, n=12, CRF02_AG, n=12 και Υπότυπος C ή CRF_AC, n=13) από 37 μη αντιμετωπισμένους ασθενείς στην Αφρική και την Ασία ήταν ευαίσθητα στη λαμβουδίνη (πολλαπλάσια μεταβολή IC₅₀ < 3,0). Τα απομονωθέντα στελέχη της ομάδας O από ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως αντι-ϊικά και εξετάστηκαν για τη δράση της λαμβουδίνης ήταν εξαιρετικά ευαίσθητα.

Επίδραση του ανθρώπινου ορού

Σε 100% ανθρώπινο ορό, παρατηρήθηκε μέση μεταβολή για τη δράση της ντολουτεγκραβίρης κατά 75 φορές, με αποτέλεσμα η προσαρμοσμένη για την πρωτεΐνη IC₉₀ να είναι 0,064 μg/mL. Η λαμβουδίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος και χαμηλή σύνδεση σε πρωτεΐνες του πλάσματος (κάτω από 36%).

Αντοχή

Το Donato ενδείκνυται επί απουσίας τεκμηριωμένης ή πιθανολογούμενης αντοχής στην κατηγορία των αναστολέων της ιντεγκράσης και στη λαμβουδίνη (βλ. παράγραφο 4.1). Για πληροφορίες σχετικά με την *in vitro* αντοχή και τη διασταυρούμενη αντοχή σε άλλους παράγοντες της κατηγορίας των αναστολέων της ιντεγκράσης και των NRTI, ανατρέξτε στις ΠΧΤΠ της ντολουτεγκραβίρης και της λαμβουδίνης.

Κανένας από τους δώδεκα συμμετέχοντες στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης με λαμβουδίνη ή τους εννέα συμμετέχοντες στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης με δισοπροξιλική τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη FDC που πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής απόσυρσης έως την Εβδομάδα 144 στις μελέτες GEMINI-1 (204861) και GEMINI-2 (205543) δεν εμφάνισε αντοχή στην κατηγορία των αναστολέων της ιντεγκράσης ή των NRTI κατά τη θεραπεία.

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν και έλαβαν ντολουτεγκραβίρη + 2 NRTI στις μελέτες Φάσης Ib και III, δεν παρατηρήθηκε ανάπτυξη αντοχής στις κατηγορίες των αναστολέων της ιντεγκράσης και των NRTI (n=1.118, παρακολούθηση διάρκειας 48-96 εβδομάδων).

Επιδράσεις στο ηλεκτροκαρδιογράφημα

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στο διάστημα QTc με τη ντολουτεγκραβίρη σε δόσεις που υπερέβαιναν την κλινική δόση περίπου κατά τρεις φορές. Δεν πραγματοποιήθηκε ανάλογη μελέτη με τη λαμβουδίνη.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Άτομα που δεν είχαν λάβει αντιρετροϊκά

Η αποτελεσματικότητα του Donato υποστηρίζεται από δεδομένα από 2 πανομοιότυπες, διάρκειας 148 εβδομάδων, Φάσης III, τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, πολυκεντρικών, παράλληλων ομάδων, ελεγχόμενων μελετών μη κατωτερότητας, τη GEMINI-1 (204861) και τη GEMINI-2 (205543). Συνολικά, 1.433 ενήλικες συμμετέχοντες με μη αντιμετωπισμένη στο παρελθόν λοίμωξη από HIV-1 έλαβαν θεραπεία στις μελέτες. Οι συμμετέχοντες εντάχθηκαν με επίπεδα HIV-1 RNA στο πλάσμα κατά την προκαταρκτική αξιολόγηση 1.000 c/mL έως $\leq 500,000$ c/mL. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη ενός σχήματος δύο φαρμάκων με ντολουτεγκραβίρη 50 mg και λαμβουδίνη 300 mg άπαξ ημερησίως ή ντολουτεγκραβίρης 50 mg και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης/εμτρισιταβίνης 245/200 mg άπαξ ημερησίως. Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας για κάθε μελέτη GEMINI ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων με HIV-1 RNA στο πλάσμα < 50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot για τον πληθυσμό ITT-E). Η διπλά τυφλή θεραπεία θα συνεχιστεί έως την εβδομάδα 96 και θα ακολουθήσει ανοικτή θεραπεία έως την εβδομάδα 148.

Στην έναρξη της μελέτης, στη συγκεντρωτική ανάλυση, η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 33 έτη, το 15% ήταν γυναίκες, το 69% ήταν λευκοί, το 9% ήταν Σταδίου 3 κατά CDC (AIDS), το 20% είχαν HIV-1 RNA > 100.000 αντίγραφα/mL και το 8% είχαν αριθμό CD4+ κυττάρων κάτω από 200 κύτταρα ανά mm³. Αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των μελετών και των σκελών θεραπείας.

Στην αρχική ανάλυση κατά την εβδομάδα 48, ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης και λαμβουδίνης ήταν μη κατώτερος του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης/εμτρισιταβίνης FDC στις μελέτες GEMINI-1 και GEMINI-2. Αυτό υποστηρίχθηκε από τη συγκεντρωτική ανάλυση, βλ. Πίνακα 3.

Πίνακας 3 Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας από μελέτες GEMINI την Εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot)

	Συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών GEMINI-1 και GEMINI-2 *	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA < 50 αντίγραφα/mL	91%	93%
Διαφορά της θεραπείας[†] (95% διάστημα εμπιστοσύνης)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Ιολογική μη ανταπόκριση	3%	2%
<u>Αιτίες</u>		
Δεδομένα στο χρονικό περιθώριο και ≥50 αντίγραφα/mL	1%	<1%
Διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	<1%	<1%
Διακοπή για άλλους λόγους και ≥50 αντίγραφα/mL	<1%	<1%
Αλλαγή στην ART	<1%	<1%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 48	6%	5%
<u>Αιτίες</u>		
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη λόγω ανεπιθύμητου συμβάματος ή θανάτου	1%	2%
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη για άλλους λόγους	4%	3%
Ελλιπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του χρονικού περιθωρίου αλλά ο ασθενής παραμένει στη μελέτη	<1%	0%
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL με βάση τις αρχικές συνμεταβλητές		
	n/N (%)	n/N (%)
Αρχικό επίπεδο ιικού φορτίου στο πλάσμα (αντίγραφα/mL)		
≤100.000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100.000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
Αρχικές τιμές CD4+ (κύτταρα/ mm³)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
HIV-1 υποτύπος		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Άλλος	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Φύλο		
Άνδρες	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Γυναίκες	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Φυλή		
Λευκοί	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Αφροαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλο	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης συμφωνούν με εκείνα των επιμέρους μελετών, στις οποίες επετεύχθη το κύριο καταληκτικό σημείο (διαφορά στο ποσοστό ασθενών με HIV-1 RNA στο πλάσμα <50 αντίγραφα/mL την Εβδομάδα 48 με βάση τον αλγόριθμο Snapshot για τον συνδυασμό ντολουτεγκραβίρης και λαμβουδίνης έναντι του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης και δισοπροξιλικής τενοφοβίρης/εμτρισιταβίνης FDC). Η προσαρμοσμένη διαφορά ήταν -2,6 (95% CI: -6,7, 1,5) στη GEMINI-1 και -0,7 (95% CI: -4,3, 2,9) στη GEMINI-2 με προκαθορισμένο περιθώριο μη κατωτερότητας 10%.

† Βάσει διαστρωματωμένης ανάλυσης κατά CMH με προσαρμογή ως προς τους ακόλουθους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη: HIV-1 RNA στο πλάσμα (≤100.000 αντίγραφα/mL έναντι >100.000 αντίγραφα/mL) και αριθμός CD4+ κυττάρων (≤200 κύτταρα/mm³ έναντι >200 κύτταρα/mm³). Η συγκεντρωτική ανάλυση διαστρωματώθηκε επίσης με βάση τη μελέτη. Αξιολόγηση με χρήση περιθωρίου μη κατωτερότητας 10%.

N = Αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα θεραπείας

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, βλ. Πίνακα 4.

Πίνακας 4 Ιολογικές εκβάσεις της τυχαιοποιημένης θεραπείας από μελέτες GEMINI την Εβδομάδα 96 και 144 (αλγόριθμος Snapshot)

	Συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών GEMINI-1 και GEMINI-2 *			
	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% διάστημα 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 αντίγραφα/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Διακοπή λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας	1%	<1%	1%	<1%
Διακοπή για άλλους λόγους, ≥50 αντίγραφα/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Αλλαγή στην ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο χρονικό περιθώριο της Εβδομάδας 96/Εβδομάδας 144	11%	9%	15%	14%
<u>Αιτίες</u>				
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη λόγω ανεπιθύμητου συμβάματος ή θανάτου	3%	3%	4%	4%
Διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη για άλλους λόγους	8%	5%	11%	9%
Απώλεια παρακολούθησης	3%	1%	3%	3%
Απόσυρση συγκατατάξεσης	3%	2%	4%	3%
Απόκλιση πρωτοκόλλου	1%	1%	2%	1%
Απόφαση γιατρών	1%	<1%	2%	1%
Έλλειψη δεδομένων στο χρονικό περιθώριο της μελέτης	0%	<1%	<1%	<1%

* Τα αποτελέσματα της συγκεντρωτικής ανάλυσης συμφωνούν με εκείνα των επιμέρους μελετών.

† Βάσει διαστρωματωμένης ανάλυσης κατά CMH με προσαρμογή ως προς τους ακόλουθους παράγοντες διαστρωμάτωσης στην έναρξη: HIV-1 RNA στο πλάσμα (≤ 100.000 αντίγραφα/mL έναντι > 100.000 αντίγραφα/mL) και αριθμός CD4+ κυττάρων (≤ 200 κύτταρα/mm³ έναντι > 200 κύτταρα/mm³). Η συγκεντρωτική ανάλυση διαστρωματώθηκε επίσης με βάση τη μελέτη. Αξιολόγηση με χρήση περιθωρίου μη κατωτερότητας 10%.

N = Αριθμός συμμετεχόντων σε κάθε ομάδα θεραπείας

Η μέση αύξηση του αριθμού των CD4 + T κυττάρων κατά την εβδομάδα 144 ήταν 302 κύτταρα/mm³ στο σκέλος της ντολουτεγκραβίρης συν λαμβουδίνη και 300 κύτταρα/mm³ στο σκέλος ντολουτεγκραβίρης συν τενοφοβίρη/εμτρισταβίνη.

Άτομα με ιολογική καταστολή

Η αποτελεσματικότητα των ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη σε ιολογικώς κατασταλμένα άτομα υποστηρίζεται από δεδομένα μίας τυχαιοποιημένης, ανοικτής μελέτης (TANGO [204862]). Συνολικά, 741 ενήλικες ασθενείς με HIV-1, χωρίς καμία ένδειξη ανοχής στην κατηγορία NRTI ή των αναστολέων ιντεγκράσης (INSTI), οι οποίοι βρισκόνταν σε σταθερή κατασταλτική αγωγή με με σχήμα βασιζόμενο στο tenofovir alafenamide (TBR), έλαβαν θεραπεία στις μελέτες. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη FDC ή να συνεχίσουν με TBR για έως και 200 εβδομάδες. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την φαρμακευτική κατηγορία του τρίτουπαράγοντα στην αρχή της θεραπείας (αναστολέας πρωτεάσης [PI], αναστολέας ιντεγκράσης [INSTI] ή μη νουκλεοσιδικός αναστολέας της ανάστροφης μεταγραφάσης [NNRTI]). Το κύριο τελικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ατόμων με HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 50 c/mL (ιολογική μη ανταπόκριση) σύμφωνα με την κατηγορία Snapshot του FDA κατά την εβδομάδα 48 (προσαρμοσμένη για τον παράγοντα στρωματοποιημένης τυχαιοποίησης).

Κατά την έναρξη της μελέτης, η μέση ηλικία των ατόμων ήταν 39 έτη, το 8% ήταν γυναίκες και το 21% μη λευκοί, το 5% ήταν CDC Class C (AIDS) και το 98% των ατόμων είχε αρχικό αριθμό κυττάρων CD4 + ≥ 200 κύτταρα/mm³. Αυτά τα χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών. Τα άτομα λάμβαναν αντιρετροϊκή θεραπεία (ART) για ένα μέσο όρο περίπου 3 ετών πριν από την Ημέρα 1. Περίπου το 80% λάμβαναν TBR με τρίτο παράγοντα έναν αναστολέα ιντεγκράσης [INSTI] (κυρίως ελβιτεγκραβίρη/ c) κατά την έναρξη.

Στην αρχική ανάλυση 48 εβδομάδων, η ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη δεν ήταν κατώτερη από το TBR, με <1% των ατόμων και στους δύο βραχίονες να παρουσιάζουν ιολογική αποτυχία (HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL) (Πίνακας 5).

Πίνακας 5 Ιολογικά αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης θεραπείας από την μελέτη TANGO την εβδομάδα 48 (αλγόριθμος Snapshot)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 αντίγραφα/mL*	93%	93%
Μη ιολογική ανταπόκριση (≥ 50 αντίγραφα/mL)**	<1%	<1%
Διαφορά Θεραπείας[†] (95% διαστήματα εμπιστοσύνης)	-0,3 (-1,2, 0,7)	
Λόγοι για μη ιολογική ανταπόκριση:		
Δδομένα σε παράθυρο και ≥ 50 αντίγραφα/mL	0%	0%
Διακοπή λόγω μη αποτελεσματικότητας	0%	<1%
Διακοπή για άλλους λόγους και ≥ 50 αντίγραφα/mL	<1%	0%
Αλλαγή στην ART	0%	0%
Χωρίς ιολογικά δεδομένα στο παράθυρο της εβδομάδας 48	7%	6%
Αιτίες		
Διακοπή μελέτης λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας ή θανάτου	3%	<1%
Διακοπή μελέτης για άλλους λόγους	3%	6%
Ελλειπή δεδομένα κατά τη διάρκεια του παραθύρου, αλλά στη μελέτη	0%	<1%

*Με βάση ένα περιθώριο μη-κατωρότητας 8%, το DTG/3TC δεν είναι κατώτερο από το TBR την εβδομάδα 48 στη δευτερογενή ανάλυση (ποσοστό ατόμων που επιτυγχάνουν <50 αντίγραφα/mL HIV-1 RNA πλάσματος).

**Με βάση ένα περιθώριο μη-κατωρότητας 4%, το DTG/3TC δεν είναι κατώτερο από το TBR την 48η εβδομάδα στην αρχική ανάλυση (ποσοστό ατόμων με HIV-1 RNA πλάσματος ≥ 50 c/mL).

†Με βάση την διαστρωματοποιημένη ανάλυση CMH προσαρμοσμένη για την κατηγορία του τρίτου παράγοντα στην αρχή της θεραπείας (PI, NNRTI, INSTI).

N = Αριθμός ατόμων σε κάθε ομάδα θεραπείας. TBR = σχήμα με βάση το tenofovir alafenamide.

Τα αποτελέσματα της θεραπείας μεταξύ των θεραπευτικών σκελών την 48η εβδομάδα ήταν παρόμοια με βάση τον παράγοντα διαστρωμάτωσης, της φαρμακευτικής κατηγορίας του τρίτου παράγοντα στην αρχή της θεραπείας, των υποομάδων κατά ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική καταμέτρηση κυττάρων CD4 +, στάδιο νόσου HIV κατά CDC και χώρας. Η μέση μεταβολή από την αρχική τιμή του αριθμού των CD4 + την εβδομάδα 48 ήταν 22,5 κύτταρα ανά mm³ σε άτομα που άλλαξαν σε ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη και 11,0 κύτταρα ανά mm³ σε άτομα που παρέμειναν σε TBR.

Στις 96 εβδομάδες της μελέτης TANGO, το ποσοστό των ατόμων με HIV-1 RNA ≥ 50 c / mL (Snapshot) ήταν 0,3% και 1,1% στις ομάδες ντολουτεγκραβίρης/λαμβουδίνης και TBR, αντίστοιχα. Με βάση ένα περιθώριο μη κατωτερότητας 4%, ο συνδυασμός ντολουτεγκραβίρης/λαμβουδίνης παρέμεινε μη κατώτερος από το TBR, καθώς το άνω όριο του 95% CI για την προσαρμοσμένη διαφορά θεραπείας (-2,0%; 0,4%) ήταν λιγότερο από 4% για τον Πληθυσμό ITT E

Η διάμεση μεταβολή από την αρχική τιμή του αριθμού των CD4 + T κυττάρων την εβδομάδα 96 ήταν 61 κύτταρα/mm³ στο σκέλος ντολουτεγκραβίρης/λαμβουδίνης και 45 κύτταρα/mm³ στο σκέλος TBR.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του Donato ή του διπλού συνδυασμού της ντολουτεγκραβίρης με λαμβουδίνη (ως μεμονωμένοι παράγοντες) δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά ή εφήβους.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Donato σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της λοίμωξης από HIV.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατά τη σύγκριση του Donato με ντολουτεγκραβίρη 50 mg συγχρηγούμενη με λαμβουδίνη 300 mg σε κατάσταση νηστείας, επιτεύχθηκε η βιοδιαθεσιμότητα για τη ντολουτεγκραβίρη όσον αφορά τη C_{max}. Η AUC_{0-t} της ντολουτεγκραβίρης ήταν 16% υψηλότερη για το Donato σε σύγκριση με τη ντολουτεγκραβίρη 50 mg συγχρηγούμενη με λαμβουδίνη 300 mg. Αυτή η αύξηση δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Κατά τη χορήγηση σε κατάσταση νηστείας, επιτεύχθηκε η βιοδιαθεσιμότητα για την AUC της λαμβουδίνης, κατά τη σύγκριση του Donato με λαμβουδίνη 300 mg συγχρηγούμενη με ντολουτεγκραβίρη 50 mg. Η C_{max} της λαμβουδίνης για το Donato ήταν 32% υψηλότερη σε σύγκριση με τη λαμβουδίνη 300 mg συγχρηγούμενη με ντολουτεγκραβίρη 50 mg. Η υψηλότερη C_{max} της λαμβουδίνης δεν θεωρείται κλινικά σημαντική.

Απορρόφηση

Η ντολουτεγκραβίρη και η λαμβουδίνη απορροφώνται ταχέως μετά την από στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ντολουτεγκραβίρης δεν έχει καθοριστεί. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της από στόματος χορηγούμενη λαμβουδίνης σε ενήλικες είναι 80-85% περίπου. Για το Donato, ο διάμεσος χρόνος έως την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα (t_{max}) είναι 2,5 ώρες για την ντολουτεγκραβίρη και 1,0 ώρα για τη λαμβουδίνη, κατά τη χορήγηση υπό συνθήκες νηστείας.

Η έκθεση στην ντολουτεγκραβίρη ήταν σε γενικές γραμμές παρόμοια μεταξύ υγιών ατόμων και ατόμων με λοίμωξη από τον HIV-1. Σε ενήλικα άτομα με λοίμωξη από τον HIV-1 μετά από άπαξ ημερησίως χορήγηση ντολουτεγκραβίρης 50 mg, οι παράμετροι φαρμακοκινητικής σε σταθεροποιημένη κατάσταση (γεωμετρική μέση τιμή [%CV]) βάσει αναλύσεων πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ήταν AUC₍₀₋₂₄₎ = 53,6 (27) μg.h/mL, C_{max} = 3,67 (20) μg/mL και C_{min} = 1,11 (46) μg/mL. Μετά από άπαξ ημερησίως από στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων λαμβουδίνης 300 mg για επτά ημέρες, η μέση (CV) C_{max} σε σταθεροποιημένη κατάσταση είναι 2,04 μg/mL (26%) και η μέση (CV) AUC₍₀₋₂₄₎ είναι 8,87 μg.h/mL (21%).

Η χορήγηση ενός δισκίου Donato μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησε την AUC_(0-∞) και τη C_{max} της ντολουτεγκραβίρης κατά 33% και 21%, αντίστοιχα και μείωσε τη C_{max} της λαμβουδίνης κατά 30%, σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η AUC_(0-∞) της λαμβουδίνης δεν επηρεάστηκε από το

γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Αυτές οι μεταβολές δεν είναι κλινικά σημαντικές. Το Donato μπορεί να χορηγείται με ή χωρίς τροφή.

Κατανομή

Ο φαινομενικός όγκος κατανομής της ντολουτεγκραβίρης (Vd/F) είναι 17-20 L. Μελέτες ενδοφλέβιας χορήγησης λαμβουδίνης έδειξαν ότι ο μέσος φαινομενικός όγκος κατανομής είναι 1,3 L/kg.

Η ντολουτεγκραβίρη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (>99%) με τις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος βάσει δεδομένων *in vitro*. Η σύνδεση της ντολουτεγκραβίρης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση της ντολουτεγκραβίρης. Οι αναλογίες των σχετιζόμενων με το φάρμακο συγκεντρώσεων ραδιενέργειας στο ολικό 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 με τα χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης ορού (<35 g/L) όπως παρατηρείται σε άτομα με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η λαμβουδίνη παρουσιάζει γραμμική φαρμακοκινητική στο θεραπευτικό δοσολογικό εύρος και περιορισμένη σύνδεση σε πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* (< 16%-36% στη αλβουμίνη ορού).

Η ντολουτεγκραβίρη και η λαμβουδίνη ανιχνεύονται 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/λαμβουδίνη, 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 μέση αναλογία των συγκεντρώσεων της λαμβουδίνης στο ENY/της λαμβουδίνης στον ορό 2-4 ώρες μετά από την από στόματος χορήγηση, ήταν περίπου 12%. Ο πραγματικός βαθμός διείσδυσης της λαμβουδίνης στο ΚΝΣ και η συσχέτιση της με οποιαδήποτε κλινική αποτελεσματικότητα είναι άγνωστες.

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

Βιομετασχηματισμός

Η ντολουτεγκραβίρη μεταβολίζεται κυρίως μέσω του UGT1A1 με μικρή συμμετοχή του CYP3A (9,7% της συνολικής χορηγούμενης δόσης σε μία μελέτη ισοζυγίου μάζας στον άνθρωπο). Η ντολουτεγκραβίρη αποτελεί το κύριο κυκλοφορούν συστατικό στο πλάσμα. Η νεφρική αποβολή της αμετάβλητης δραστικής ουσίας είναι χαμηλή (< 1% της δόσης). Το πενήντα τρία τοις εκατό της συνολικής δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα κόπρανα. Δεν είναι γνωστό εάν το σύνολο ή μέρος αυτού οφείλεται στη μη απορροφημένη δραστική ουσία ή στην χολική απέκκριση του προϊόντος σύζευξης της γλυκουρονιδίωσης το οποίο μπορεί να υποστεί περαιτέρω διάσπαση για τη δημιουργία της μητρικής ένωσης στον αυλό του εντέρου. Το 32% της συνολικής από στόματος δόσης απεκκρίνεται στα ούρα και αντιπροσωπεύεται από γλυκουρονιδικό αιθέρα της ντολουτεγκραβίρης (18,9% της συνολικής δόσης), από μεταβολίτη N-απαλκυλίωσης (3,6% της συνολικής δόσης) και από ένα μεταβολίτη που σχηματίζεται από οξείδωση στο βενζυλικό άνθρακα (3,0% της συνολικής δόσης).

Ο μεταβολισμός της λαμβουδίνης αποτελεί δευτερεύουσα οδό αποβολής. Η λαμβουδίνη αποβάλλεται κυρίως μέσω της νεφρικής απέκκρισης αμετάβλητης λαμβουδίνης. Η πιθανότητα μεταβολικών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων με τη λαμβουδίνη είναι χαμηλή λόγω του μικρού βαθμού ηπατικού μεταβολισμού (5-10%).

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις

In vitro, η ντολουτεγκραβίρη δεν επέδειξε άμεση ή επέδειξε ασθενή αναστολή (IC₅₀>50 μM) των ενζύμων του κυτοχρώματος P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 ή UGT2B7 ή των μεταφορέων Pgp, BCRP, BSEP, του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών

ανιόντων (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, της πρωτεΐνης που σχετίζεται με αντοχή σε πολλαπλά φάρμακα (MRP) 2 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 διαμεταφορέων (βλέπε παράγραφο 4.5).

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

In vitro, η λαμβουδίνη δεν ανέστειλε ή επήγαγε ένζυμα του CYP (όπως τα CYP3A4, CYP2C9 ή CYP2D6) και δεν επέδειξε ή επέδειξε ασθενή αναστολή των OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ή MATE2-K. Ως εκ τούτου, η λαμβουδίνη δεν αναμένεται να επηρεάσει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα των φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα αυτών των ενζύμων ή των μεταφορέων.

Η λαμβουδίνη δεν μεταβολίζεται σημαντικά από τα ένζυμα του CYP.

Αποβολή

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

Η παρατηρούμενη ημίσεια ζωή αποβολής της λαμβουδίνης είναι 18 έως 19 ώρες. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν λαμβουδίνη 300 mg άπαξ ημερησίως, η τελική ενδοκυτταρική ημίσεια ζωή της λαμβουδίνης-TP ήταν 16 έως 19 ώρες. Η μέση συστηματική κάθαρση της λαμβουδίνης είναι περίπου 0,32 L/h/kg, κυρίως μέσω νεφρικής κάθαρσης (> 70%) μέσω του συστήματος μεταφοράς οργανικών κατιόντων. Μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δείχνουν ότι η αποβολή της λαμβουδίνης επηρεάζεται από τη νεφρική δυσλειτουργία. Απαιτείται μείωση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 50 mL/min (βλ. παράγραφο 4.2).

Φαρμακοκινητικές/φαρμακοδυναμικές σχέσεις

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

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Παιδιά

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

Διατίθενται περιορισμένα δεδομένα σε εφήβους που λαμβάνουν ημερήσια δόση λαμβουδίνης 300 mg. Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής είναι συγκρίσιμες με εκείνες που έχουν αναφερθεί σε ενήλικες.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής για την ντολουτεγκραβίρη 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 και τη λαμβουδίνη σε άτομα ηλικίας > 65 ετών είναι περιορισμένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Έχουν ληφθεί δεδομένα φαρμακοκινητικής για τη ντολουτεγκραβίρη και τη λαμβουδίνη ξεχωριστά.

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

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

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Έχουν ληφθεί δεδομένα φαρμακοκινητικής για τη ντολουτεγκραβίρη και τη λαμβουδίνη ξεχωριστά.

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

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

Πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού των φαρμάκων

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι οι συνηθείς πολυμορφισμοί σε ένζυμα μεταβολισμού των 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 πληθυσμιακής PK με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής από κλινικές μελέτες στις οποίες η ντολουτεγκραβίρη ή η λαμβουδίνη χορηγήθηκαν σε ενήλικες σε συνδυασμό με άλλα ARV, δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση του φύλου στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη ή στη λαμβουδίνη. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης ή της λαμβουδίνης με βάση τις επιδράσεις του φύλου στις παραμέτρους PK.

Φυλή

Οι αναλύσεις πληθυσμιακής PK με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων φαρμακοκινητικής από κλινικές μελέτες στις οποίες η ντολουτεγκραβίρη χορηγήθηκε σε ενήλικες σε συνδυασμό με άλλα ARV, δεν αποκάλυψαν κλινικά σημαντική επίδραση της φυλής στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη. Η φαρμακοκινητική της ντολουτεγκραβίρης μετά την από στόματος εφάπαξ χορήγηση δόσης σε Ιάπωνες φαίνεται παρόμοια με τις παρατηρούμενες παραμέτρους σε άτομα του Δυτικού Κόσμου (ΗΠΑ). Δεν υπάρχουν στοιχεία που να δείχνουν ότι απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της ντολουτεγκραβίρης ή της λαμβουδίνης με βάση τις επιδράσεις της φυλής στις παραμέτρους PK.

Συνλοίμωξη με ηπατίτιδα B ή C

Η ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής έδειξε ότι η συνλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στη ντολουτεγκραβίρη. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής για άτομα με συνλοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B (βλ. παράγραφο 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του συνδυασμού της ντολουτεγκραβίρης και της λαμβουδίνης σε ζώα.

Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν μεταλλαξιγόνος ή κλαστογόνος με τη χρήση *in vitro* δοκιμασιών σε βακτήρια και καλλιεργημένα κύτταρα θηλαστικών και μίας *in vivo* μικροπυρηνικής δοκιμασίας σε τρωκτικά. Η λαμβουδίνη δεν ήταν μεταλλαξιγόνος σε βακτηριδιακές δοκιμές, αλλά όπως συμβαίνει και με άλλα νουκλεοσιδικά ανάλογα, αναστέλλει τον κυτταρικό αναδιπλασιασμό του DNA σε *in vitro* δοκιμασίες σε θηλαστικά, όπως σε δοκιμασία λεμφώματος ποντικού. Τα αποτελέσματα από δύο *in vivo* μικροπυρηνικές δοκιμασίες σε αρουραίους με λαμβουδίνη ήταν αρνητικά. Η λαμβουδίνη δεν έχει επιδείξει γονοτοξική δράση σε μελέτες *in vivo*.

Δεν έχει ελεγχθεί η ενδεχόμενη καρκινογόνος δράση του συνδυασμού ντολουτεγκραβίρης και λαμβουδίνης. Η ντολουτεγκραβίρη δεν ήταν καρκινογόνος σε μακροχρόνιες μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους. Σε μακροχρόνιες μελέτες καρκινογένεσης με από στόματος χορήγηση σε αρουραίους και ποντικούς, η λαμβουδίνη δεν επέδειξε καρκινογόνο δράση.

Μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα

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

Η από στόματος χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντες αρουραίους σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 17 της κύησης δεν προκάλεσε τοξικότητα στη μητέρα, τοξικότητα στην ανάπτυξη του εμβρύου ή τερατογένεση (37,2 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με τη δόση των 50 mg, με βάση την AUC μετά από εφάπαξ δόση σε κατάσταση νηστείας). Η από στόματος χορήγηση ντολουτεγκραβίρης σε κυοφορούντα κουνέλια σε δόσεις μέχρι 1.000 mg/kg ημερησίως τις ημέρες 6 έως 18 της κύησης δεν προκάλεσε τοξικότητα στην ανάπτυξη του εμβρύου ή τερατογένεση (0,55 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με τη δόση των 50 mg, με βάση την AUC μετά από εφάπαξ δόση σε κατάσταση νηστείας). Σε κουνέλια, τοξικότητα για τη μητέρα (μειωμένη κατανάλωση τροφής, ελάχιστα/καθόλου κόπρανα/ούρα, μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους) παρατηρήθηκε στα 1.000 mg/kg (0,55 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο με τη δόση των 50 mg, με βάση την AUC, μετά από εφάπαξ δόση σε κατάσταση νηστείας).

Η λαμβουδίνη δεν ήταν τερατογόνος σε μελέτες σε ζώα, αλλά υπήρξαν ενδείξεις αύξησης των πρόωρων εμβρυϊκών θανάτων σε κουνέλια σε σχετικά χαμηλές συστηματικές εκθέσεις, σε σύγκριση με εκείνες που επιτυγχάνονται στον άνθρωπο. Δεν παρατηρήθηκε παρόμοια επίδραση σε αρουραίους ακόμη και σε πολύ υψηλή συστηματική έκθεση.

Μελέτες γονιμότητας σε αρουραίους έδειξαν ότι η ντολουτεγκραβίρη και η λαμβουδίνη δεν επηρεάζουν τη γονιμότητα του αρσενικού ή του θηλυκού.

Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Η επίδραση της παρατεταμένης καθημερινής θεραπείας με υψηλές δόσεις ντολουτεγκραβίρης έχει αξιολογηθεί σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων από στόματος δόσεων σε αρουραίους (μέχρι 26 εβδομάδες) και σε πιθήκους (μέχρι 38 εβδομάδες). Η κύρια επίδραση της ντολουτεγκραβίρης ήταν γαστρεντερική δυσανεξία ή ερεθισμός σε αρουραίους και πιθήκους σε δόσεις που οδηγούν σε συστηματικές εκθέσεις περίπου 28,5 και 1,1 φορές υψηλότερες από την κλινική έκθεση στον άνθρωπο με τη δόση των

50 mg, με βάση την AUC, αντίστοιχα, μετά από εφάπαξ δόση σε κατάσταση νηστείας. 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. Η γαστρεντερική δυσανεξία σε πιθήκους παρουσιάστηκε σε δόση 30 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης δόσης στον άνθρωπο σε mg/kg (με βάση έναν άνθρωπο 50 kg) και 11 φορές μεγαλύτερη της ισοδύναμης δόσης στον άνθρωπο σε mg/m² για μία συνολική ημερήσια κλινική δόση 50 mg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου
Στεατικό μαγνήσιο
Μαννιτόλη (E421)
Ποβιδόνη (K29/32)
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)
Πολυαιθυλενογλυκόλη
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαιτερές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Αδιαφανείς, λευκές φιάλες από HDPE (πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας) με βιδωτά καπάκια ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, σφραγισμένες μέσω θερμικής επαγωγής με μεμβράνη επενδυμένη με πολυαιθυλένιο. Κάθε συσκευασία περιλαμβάνει μία φιάλη που περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευασίες των 30) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαιτερές προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1370/001
EU/1/19/1370/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 1^η Ιουλίου 2019

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

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ 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

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας 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/ΕΚ και κάθε επακόλουθη 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 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 (ΕΠΙΜΕΡΟΥΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Donato 50 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη, που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης, και 300 mg λαμβουδίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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/1/19/1370/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

dovato

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 ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΟΝΟ – ΜΕ BLUE BOX)**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Donato 50 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη, που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης, και 300 mg λαμβουδίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 90 δισκία (3 συσκευασίες των 30)

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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/1/19/1370/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

dovato

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 ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ (ΧΩΡΙΣ BLUE BOX – ΜΕΡΟΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Donato 50 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη, που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης, και 300 mg λαμβουδίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία. Μέρος πολυσυσκευασίας, δεν πωλείται χωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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/1/19/1370/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

dovato

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

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ
ΑΝΘΡΩΠΟ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΗΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Dovato 50 mg/300 mg δισκία
ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη, που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης, και 300 mg λαμβουδίνη.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

30 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

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

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Donato 50 mg/300 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
ντολουτεγκραβίρη/λαμβουδίνη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν 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 για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον 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 Donato και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Donato
3. Πώς να πάρετε το Donato
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Donato
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

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

Το Donato είναι ένα φάρμακο που περιέχει δύο δραστικά συστατικά τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV): ντολουτεγκραβίρη και λαμβουδίνη. Η ντολουτεγκραβίρη ανήκει σε μια κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *αναστολείς της ιντεγκράσης (INI)* και η λαμβουδίνη ανήκει σε μια κατηγορία αντιρετροϊκών φαρμάκων που ονομάζονται *νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NRTI)*.

Το Donato χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση του HIV σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας άνω των 12 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg.

Το Donato δεν θεραπεύει τη λοίμωξη από τον HIV. Διατηρεί την ποσότητα του ιού στον οργανισμό σας σε χαμηλό επίπεδο. Αυτό βοηθά στη διατήρηση του αριθμού των CD4 κυττάρων στο αίμα σας. Τα κύτταρα CD4 αποτελούν έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που είναι σημαντικά στο να βοηθούν τον οργανισμό σας να καταπολεμά μία λοίμωξη.

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

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Donato

Μην πάρετε το Donato:

- σε περίπτωση **αλλεργίας (υπερευαισθησίας)** στη ντολουτεγκραβίρη ή στη λαμβουδίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που παίρνετε ένα φάρμακο που ονομάζεται **φαμπριδίνη** (γνωστή επίσης ως δαλφαμπριδίνη; χρησιμοποιείται στη σκλήρυνση κατά πλάκας).

→ Εάν πιστεύετε ότι κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας.**

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ορισμένα άτομα που λαμβάνουν Donato ή άλλες συνδυασμένες θεραπείες για τον HIV διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με άλλα άτομα. Χρειάζεται να γνωρίζετε τους πρόσθετους κινδύνους:

- αν έχετε μέτρια ή σοβαρή ηπατική νόσο
- εάν είχατε ποτέ ηπατική νόσο, συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας Β ή C (εάν έχετε λοίμωξη από με ηπατίτιδα Β, μη διακόψετε το Donato χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας, καθώς η ηπατίτιδα μπορεί να επανεμφανιστεί)
- εάν έχετε νεφρικά προβλήματα.

→ **Ενημερώστε τον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Donato** σε περίπτωση που ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς. Μπορεί να χρειαστείτε επιπλέον εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων των αιματολογικών εξετάσεων, για όσο διάστημα λαμβάνετε το φάρμακό σας. Βλ. παράγραφο 4 για περισσότερες πληροφορίες.

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Donato περιέχει ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως *αντίδραση υπερευαισθησίας*. Πρέπει να γνωρίζετε ποια είναι τα σημαντικά σημεία και συμπτώματα που θα πρέπει να εντοπίζετε για όσο διάστημα λαμβάνετε το Donato.

→ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Αλλεργικές αντιδράσεις»** στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Επαγρυπνείτε ώστε να εντοπίσετε σημαντικά συμπτώματα

Ορισμένα άτομα που παίρνουν φάρμακα για τη λοίμωξη από τον 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 λαμβάνετε το Donato.

→ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»** 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 μεταδώσετε τον ιό HIV ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο, παρόλο που ο κίνδυνος μειώνεται με την αποτελεσματική αντιρετροϊκή θεραπεία. Συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με τις προφυλάξεις που απαιτούνται για την αποφυγή της μετάδοσης του ιού σε άλλους ανθρώπους.

Παιδιά

Αυτό το φάρμακο δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά κάτω των 12 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

Άλλα φάρμακα και Donato

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Μην πάρετε το Donato με το παρακάτω φάρμακο:

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

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

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα φάρμακα που αναφέρονται στον παρακάτω κατάλογο:

- μετφορμίνη, για την αντιμετώπιση του **διαβήτη**

- φάρμακα που ονομάζονται **αντιόξινα**, για την αντιμετώπιση **δυσπεψίας** και **καύσους**. **Μην πάρετε κάποιο αντιόξινο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν τη λήψη του Dovato ή για τουλάχιστον 2 ώρες μετά τη λήψη του (βλέπε επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Dovato»)
- συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο. **Εάν πάρετε το Dovato με τροφή**, μπορείτε να πάρετε την ίδια στιγμή με το Dovato συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο. **Εάν δεν πάρετε το Dovato με τροφή, μην πάρετε συμπλήρωμα ή πολυβιταμίνη που περιέχει ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο** κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη λήψη του Dovato ή για 2 ώρες μετά τη λήψη του (βλ. επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Dovato»)
- εμτρισταβίνη, ετραβιρίνη, εφραβιρένζη, νεβιραπίνη ή τιπραναβίρη/ριτοναβίρη, για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από HIV**
- φάρμακα (συνήθως σε υγρή μορφή) που περιέχουν σορβιτόλη και άλλες αλκοόλες σακχάρου (όπως ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη ή μαλτιτόλη), εάν λαμβάνονται σε τακτική βάση
- κλαδριβίνη, για την αντιμετώπιση της **λευχαιμίας ή της πολλαπλής σκλήρυνσης**
- 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 **κατάθλιψης**.

→ **Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει να αναπροσαρμόσει 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 τον γιατρό σας** σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη από τη λήψη του Dovato.

Η λήψη του Dovato κατά τη σύλληψη ή κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων της κύησης, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης 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 Dovato,

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

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν μείνετε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Ο γιατρός σας θα επανεξετάσει τη θεραπεία σας. Μην διακόπτετε τη λήψη του Dovato χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει βλάβη σε εσάς ή στο κύημα.

Θηλασμός

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

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

Εάν θηλάζετε ή εάν σκέπτεστε να θηλάσετε:

→ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας**.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Dovato **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.

3. Πώς να πάρετε το Dovato

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

- Η συνιστώμενη δόση του Dovato είναι **ένα δισκίο μία φορά την ημέρα**.

Να καταπίνετε το δισκίο μαζί με λίγο υγρό. Το Dovato μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Χρήση σε εφήβους

Οι έφηβοι ηλικίας μεταξύ 12 και 17 ετών με σωματικό βάρος τουλάχιστον 40 kg μπορούν να πάρουν τη δόση των ενηλίκων που είναι ένα δισκίο μία φορά την ημέρα.

Αντιόξινα φάρμακα

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

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

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

Συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο

Τα συμπληρώματα ή οι πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μπορεί να σταματήσουν την απορρόφηση του Dovato στον οργανισμό σας και να το καταστήσουν λιγότερο αποτελεσματικό.

Εάν πάρετε το Dovato με τροφή, μπορείτε να πάρετε την ίδια στιγμή με το Dovato συμπληρώματα ή πολυβιταμίνες που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο. Εάν δεν πάρετε το Dovato με τροφή, μην πάρετε συμπλήρωμα ή πολυβιταμίνη που περιέχει ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο κατά τη διάρκεια των 6 ωρών πριν από τη λήψη του Dovato ή για 2 ώρες μετά τη λήψη του.

→ Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων ή πολυβιταμινών που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο ή μαγνήσιο μαζί με το Dovato.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Dovato από την κανονική

Αν πάρετε πολλά δισκία Dovato, **συμβουλευτείτε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας**. Εάν είναι δυνατό, δείξτε τους τη συσκευασία του Dovato.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dovato

Εάν 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.**

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

Συνεχίστε τη λήψη του Dovato για όσο χρόνο συνιστά ο γιατρός σας. Μην τη διακόψετε, εκτός εάν σας το πει ο γιατρός σας. Η διακοπή του Dovato μπορεί να επηρεάσει την υγεία σας και τον τρόπο δράσης της μελλοντικής θεραπείας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον 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. **Ως εκ τούτου, είναι πολύ σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας σχετικά με τυχόν μεταβολές στην υγεία σας.**

Αλλεργικές αντιδράσεις

Το Donato περιέχει ντολουτεγκραβίρη. Η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να προκαλέσει μια σοβαρή αλλεργική αντίδραση που είναι γνωστή ως *αντίδραση υπερευαισθησίας*. Αυτή είναι μια μη συχνή αντίδραση (μπορεί να εμφανιστεί σε έως 1 στα 100 άτομα) σε άτομα που λαμβάνουν ντολουτεγκραβίρη. Εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω συμπτώματα:

- 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 εξετάσεις για να ελέγξει το ήπαρ, τους νεφρούς ή το αίμα σας και μπορεί να σας πει να σταματήσετε να παίρνετε το Donato.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- κεφαλαλγία
- διάρροια
- τάση προς έμετο (*ναυτία*).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- κατάθλιψη (αίσθημα βαθιάς θλίψης και αναξιοτήτας)
- εξάνθημα
- φαγούρα (*κνησμός*)
- έμετος
- στομαχικός (*κοιλιακός*) πόνος ή δυσφορία
- αέρια (*μετεωρισμός*)
- ζάλη
- υπνηλία
- δυσκολία στον ύπνο (*αϋπνία*)
- ανώμαλα όνειρα
- έλλειψη ενέργειας (*κόπωση*)
- τριχόπτωση
- άγχος
- αρθραλγία
- μυϊκός πόνος.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση του επιπέδου των ηπατικών ενζύμων (*αμινοτρανσφεράσες*)
- αύξηση του επιπέδου των ενζύμων που παράγονται στους μύες (*κρεατινοφωσφοκινάση*).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- φλεγμονή του ήπατος (*ηπατίτιδα*)
- απόπειρα αυτοκτονίας (ιδίως σε ασθενείς οι οποίοι είχαν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας στο παρελθόν)
- σκέψεις αυτοκτονίας (ιδίως σε ασθενείς οι οποίοι είχαν κατάθλιψη ή προβλήματα ψυχικής υγείας στο παρελθόν)

Οι όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- μειωμένος αριθμός των κυττάρων που εμπλέκονται στην πήξη του αίματος (*θρομβοπενία*)
- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (*αναμία*) ή χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (*ουδετεροπενία*).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

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

- ηπατική ανεπάρκεια (τα σημεία μπορεί να περιλαμβάνουν κιτρίνισμα του δέρματος και του λευκού τμήματος των ματιών ή ασυνήθιστα σκουρόχρωμα ούρα)
- οίδημα, μερικές φορές του προσώπου ή του στόματος (*αγγειοοίδημα*), που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή
- φλεγμονή του παγκρέατος (*παγκρεατίτιδα*)
- διάσπαση του μυϊκού ιστού.

Οι σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αύξηση της χολερυθρίνης (μία εξέταση για την ηπατική λειτουργία)
- αύξηση ενός ενζύμου που ονομάζεται *αμυλάση*

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10.000** άτομα:

- γαλακτική οξέωση (υπερβολική ποσότητα γαλακτικού οξέος στο αίμα)
- μούδιασμα, αίσθημα μυρμηγκιάσματος στο δέρμα (τσίμπημα από καρφίτσες και βελόνες)
- αίσθημα αδυναμίας στα άκρα.

Οι πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις εξετάσεις αίματος είναι:

- αδυναμία του μυελού των οστών να παράγει νέα ερυθρά αιμοσφαίρια (*αιμιά απλασία της ερυθράς σειράς*)

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα άτομα που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία για την αντιμετώπιση του HIV μπορεί να εμφανίσουν άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

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, που μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα λοίμωξης ή φλεγμονής. Στα συμπτώματα συνήθως περιλαμβάνονται πυρετός μαζί με ορισμένα από τα ακόλουθα:

- κεφαλαλγία
- στομαχικό άλγος
- δυσκολία στην αναπνοή.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, καθώς το ανοσοποιητικό σύστημα γίνεται δυνατότερο, μπορεί επίσης να επιτεθεί σε υγιείς ιστούς του οργανισμού (*αυτοάνοσες διαταραχές*). Τα συμπτώματα των αυτοάνοσων διαταραχών μπορεί να εμφανιστούν πολλούς μήνες μετά την έναρξη της λήψης του φαρμάκου για την αντιμετώπιση της λοίμωξης από τον 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 παρουσιάσετε συμπτώματα 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 τον 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 υφίστανται μόνιμη βλάβη 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 οινοπνευματώδη
- 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 τον γιατρό σας.**

Επιδράσεις στο βάρος, στα λιπίδια του αίματος και στη γλυκόζη του αίματος:

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με HIV μπορεί να υπάρξει αύξηση του βάρους και των επιπέδων των λιπιδίων και της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό συνδέεται εν μέρει με την αποκατάσταση της υγείας και του τρόπου 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 τον γιατρό ή τον 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 Donato

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

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στη φιάλη μετά τη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Αυτό το φάρμακο δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον 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 Donato

- Οι δραστικές ουσίες είναι η ντολουτεγκραβίρη και η λαμβουδίνη. Κάθε δισκίο περιέχει νατριούχο ντολουτεγκραβίρη, που ισοδυναμεί με 50 mg ντολουτεγκραβίρης, και 300 mg λαμβουδίνη.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο άμυλο, στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη (E421), ποβιδόνη (K29/32), στεατυλοφουμαρικό νάτριο, υπρομελλόζη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη, διοξείδιο του τιτανίου (E171).
- Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή ουσιαστικά θεωρείται «ελεύθερο νατρίου».

Εμφάνιση του Donato και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Donato είναι οβάλ, αμφίκυρτα, λευκά δισκία με χαραγμένο το «SV 137» στη μία πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία παρέχονται σε φιάλες με πόμα ασφαλείας για τα παιδιά.

Κάθε φιάλη περιέχει 30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Διατίθενται επίσης πολυσυσκευασίες που περιέχουν 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 30 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων).

Μπορεί να μη διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

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
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS

Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 16051 999

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 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης 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>.