

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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, φαινοτοΐνης, 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 κάθαρση 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.

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» νωρίτερα 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 μετοφομίνης. Θα πρέπει να εξετάζεται η αναπροσαρμογή της δόσης της μετοφομίνης κατά την έναρξη και τη διακοπή της συγχορήγησης του Donato με μετοφομίνη, για τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου (βλ. παράγραφο 4.5). Η μετοφομίνη 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 μετοφομίνης.

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 ή λαμβουδίνη, 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 μεταφορέα οργανικών κατιόντων (OCT) 2 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 MATE-1). *In vivo*, η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να αυξήσει

τις συγκεντρώσεις πλάσματος φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απέκκριση εξαρτάται από το OCT2 ή το MATE-1 (π.χ., μεφορμίνη) (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}»). 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 _τ ↓ 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 _τ ↑ 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	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% C_τ ↑ 180%</p> <p>Αταζαναβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου) (αναστολή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Αταζαναβίρη+ριτοναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% C_τ ↑ 121%</p> <p>Αταζαναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Τιπραναβίρη+ριτοναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_τ ↓ 76%</p> <p>Τιπραναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)</p>	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	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_τ ↓ 49%</p> <p>Φοσαμπρεναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔ (επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)</p>	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	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C₂₄ ↓ 6%</p> <p>Λοπιναβίρη ↔ Ριτοναβίρη ↔</p>	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
Δαρουναβίρη+ριτοναβίρη/ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 22%</p>	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		
Μποσεπρεβίρη/ ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↔ $AUC \uparrow 7\%$ $C_{max} \uparrow 5\%$ $C_t \uparrow 8\%$ Μποσεπρεβίρη ↔ (ιστορικά στοιχεία ελέγχου)	Δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης.
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 άπαξημερησίως 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		
Ριφαμικίνη/ντολουτεγκραβίρη	Ντολουτεγκραβίρη ↓ $AUC \downarrow 54\%$ $C_{max} \downarrow 43\%$ $C_t \downarrow 72\%$	Κατά τη συγχορήγηση με ριφαμικίνη, η συνιστώμενη δόση της ντολουτεγκραβίρης είναι 50 mg δις ημερησίως. Καθώς το Donato είναι δισκίο σταθερών δόσεων, θα πρέπει να χορηγείται ένα επιπλέον δισκίο

	(επαγωγή του UGT1A1 και των ενζύμων του CYP3A)	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 _τ ↓ 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 _τ ↓ 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 Οξικαρβαζεπίνη/ 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	<p>Η αλληλεπίδραση δεν έχει μελετηθεί.</p> <p><i>In vitro</i>, η λαμβουδίνη αναστέλλει την ενδοκυτταρική φωσφορύλιωση της κλαδριβίνης, οδηγώντας σε δυνητικό κίνδυνο απώλειας της αποτελεσματικότητας της κλαδριβίνης στην περίπτωση συνδυασμού σε κλινικές συνθήκες. Ορισμένα κλινικά ευρήματα επίσης υποστηρίζουν την πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ λαμβουδίνης και κλαδριβίνης.</p>	Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση του Donato με κλαδριβίνη (βλ. παράγραφο 4.4).
Διάφορα		
Σορβιτόλη		
Διάλυμα σορβιτόλης (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/λαμβουδίνη	<p>Εφάπαξ δόση πόσιμου διαλύματος λαμβουδίνης 300 mg.</p> <p>Λαμβουδίνη: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C_{max} ↓ 28%, 52%, 55%.</p>	Όταν είναι εφικτό, αποφεύγετε τη χρόνια συγχορήγηση του Donato με φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν σορβιτόλη ή άλλες πολυαλκοούλες οσμωτικής δράσης ή μονοσακχαριδικές αλκοούλες (π.χ.: ξυλιτόλη, μαννιτόλη, λακτιτόλη, μαλτιτόλη). Να εξετάζεται το ενδεχόμενο συχνότερης παρακολούθησης του ιικού φορτίου του HIV-1 όταν δεν μπορεί να αποφευχθεί η χρόνια συγχορήγηση.
Αντιόξινα και συμπληρώματα		
Αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο/ντολουτεγκραβίρη	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72%</p> <p>(σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)</p>	Τα αντιόξινα που περιέχουν μαγνήσιο/αργίλιο θα πρέπει να λαμβάνονται με μεγάλη χρονική διαφορά από τη χορήγηση του Donato (τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν).
Συμπληρώματα ασβεστίου/ντολουτεγκραβίρη (λήψη σε κατάσταση νηστείας)	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C₂₄ ↓ 39%</p> <p>(σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)</p>	<p>- 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.</p> <p>- Εάν το Donato λαμβάνεται σε κατάσταση νηστείας, αυτά τα συμπληρώματα θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 2 ώρες μετά ή 6 ώρες πριν από τη λήψη του Donato.</p>
Συμπληρώματα σιδήρου/ντολουτεγκραβίρη (λήψη σε κατάσταση νηστείας)	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C₂₄ ↓ 56%</p> <p>(σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)</p>	Οι αναφερόμενες μειώσεις της έκθεσης στην ντολουτεγκραβίρη παρατηρήθηκαν με τη λήψη της ντολουτεγκραβίρης και αυτών των συμπληρωμάτων σε κατάσταση νηστείας. Σε κατάσταση
Πολυβιταμίνες (που περιέχουν ασβέστιο, σίδηρο και μαγνήσιο)/ντολουτεγκραβίρη (λήψη σε κατάσταση νηστείας)	<p>Ντολουτεγκραβίρη ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35%</p>	

	C ₂₄ ↓ 32% (σύνθετη σύνδεση με πολυσθενή ιόντα)	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	Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Επίδραση της ντολουτεγκραβίρης:	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

	NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	αντισυλληπτικών κατά τη συγχορήγηση με το Dovato.
--	----------------------------------------------	---------------------------------------------------

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 υποβάλλονται σε δοκιμασία κύησης πριν από την έναρξη του Dovato. Οι WOCBP που λαμβάνουν Dovato θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός διπλού σχήματος δεν έχει μελετηθεί στην κύηση.

Τα αρχικά δεδομένα από μία μελέτη παρατήρησης έδειξαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα (0,9%) σε μητέρες που είχαν εκτεθεί σε ντολουτεγκραβίρη (συστατικό του Dovato) κατά το χρόνο της σύλληψης, σε σύγκριση με τις μητέρες που εκτέθηκαν σε σχήματα που δεν περιείχαν ντολουτεγκραβίρη (0,1%).

Η συχνότητα εμφάνισης ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα στον γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5-1 περιστατικό ανά 1.000 ζώσες γεννήσεις (0,05-0,1%). Καθώς τα ελλείμματα του νευρικού σωλήνα προκύπτουν εντός των πρώτων 4 εβδομάδων της εμβρυϊκής ανάπτυξης (τη στιγμή που συγκελιούνται οι νευρικοί σωλήνες), αυτός ο δυνητικός κίνδυνος πιθανώς αφορά τις γυναίκες που εκτέθηκαν σε ντολουτεγκραβίρη κατά τη στιγμή της σύλληψης και κατά τα πρώτα στάδια της κύησης. Λόγω του δυνητικού κινδύνου εμφάνισης ελλειμμάτων του νευρικού σωλήνα με ντολουτεγκραβίρη, το Dovato δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου εκτός και αν δεν υπάρχει εναλλακτική επιλογή.

Περισσότερες από 1.000 εκβάσεις έκθεσης στην ντολουτεγκραβίρη, εγκύων κατά το δεύτερο και τρίτο τρίμηνο δεν καταδεικνύουν στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης δυσμορφιών και αρνητικών επιδράσεων στο έμβryo/νεογνό. Ωστόσο, καθώς δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός με τον οποίο η ντολουτεγκραβίρη μπορεί να επηρεάσει την κύηση στον άνθρωπο, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί η ασφάλεια της χρήσης κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου. Το Dovato θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβryo.

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

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων σχετικά με τη χρήση της λαμβουδίνης σε έγκυες γυναίκες (περισσότερες από 3.000 εκβάσεις από το πρώτο τρίμηνο) δεν δείχνουν 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

Δεν είναι γνωστό εάν η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Διαθέσιμα τοξικολογικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει ότι η ντολουτεγκραβίρη απεκκρίνεται στο γάλα. Σε θηλάζοντες αρουραίους που έλαβαν εφάπαξ από στόματος δόση των 50 mg/kg τη 10^η ημέρα μετά τον τοκετό, η ντολουτεγκραβίρη ανιχνεύθηκε στο γάλα σε συγκεντρώσεις κατά κανόνα υψηλότερες από αυτές στο αίμα.

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>	
Όχι συχνές:	ηπατίτιδα
Σπάνιες	οξεία ηπατική ανεπάρκεια ¹
<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:	ραβδομύωση
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:</i>	
Συχνές:	κόπωση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις:</i>	
Συχνές:	αυξήσεις της κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK) αυξήσεις της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και/ή της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)
Σπάνιες:	αυξήσεις της αμυλάσης

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.

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 σωληνάρια. Οι μεταβολές αυτές δεν θεωρούνται κλινικά σημαντικές και δεν αντικατοπτρίζουν μεταβολή του ρυθμού σπειραματικής διήθησης.

Συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B ή C

Στις μελέτες Φάσης III της ντολουτεγκραβίρης ως μεμονωμένου παράγοντα, επιτράπη η ένταξη ασθενών με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B 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 B και/ή C ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς χωρίς συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B ή C, αν και τα ποσοστά μη φυσιολογικών τιμών των AST και ALT ήταν υψηλότερα στην υποομάδα με συλλοίμωξη με ηπατίτιδα B 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 B και/ή C κατά την έναρξη της θεραπείας με ντολουτεγκραβίρη, ιδίως σε εκείνους των οποίων η θεραπεία κατά της ηπατίτιδας B 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 Dovato 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 πιθανολογούμενος ανεπιθύμητος ενέργειες μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562, Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: +30 21 32040380/337, Φαξ: +30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr> (για την Ελλάδα), των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs (για την Κύπρο).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχουν 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 καλλιιεργειών 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 μονοκύρηννα 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 έξι συμμετέχοντες στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης με λαμβουδίνη ή τους τέσσερις συμμετέχοντες στην ομάδα της ντολουτεγκραβίρης με δισοπροξιλική τενοφοβίρη/εμτρισιταβίνη FDC που πληρούσαν τα κριτήρια ιολογικής απόσυρσης έως την Εβδομάδα 48 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

Η αποτελεσματικότητα του Donato υποστηρίζεται από δεδομένα από 2 πανομοιότυπες, διάρκειας 148 εβδομάδων, Φάσης III, τυχαίοποιημένων, 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 ≤500.000 c/mL. Οι συμμετέχοντες τυχαίοποιήθηκαν 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 68% 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.

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 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%
Αιτίες		
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%
Αιτίες		
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%)
Φύλο		
Άνδρες	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Γυναίκες	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Φυλή		
Λευκοί	447 / 480 (93%)	471 / 497 (95%)
Αφροαμερικανοί/Αφρικανικής καταγωγής/Άλλο	208 / 236 (88%)	198 / 220 (90%)
Ηλικία (έτη)		
<50	597 / 651 (92%)	597 / 637 (94%)
≥50	58 / 65 (89%)	72 / 80 (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 λαμιβουδίνης 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

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 χορηγούμενης 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) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$ και $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. 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 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (26%) και η μέση (CV) $AUC_{(0-24)}$ είναι 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (21%).

Η χορήγηση ενός δισκίου Donato μαζί με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά αύξησε την $AUC_{(0-\infty)}$ 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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 (V_d/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).

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 τυχαίοποιημένη 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 ελάχισονα 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 συνήθεις 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 μεταλλαξιογόνος 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 μεταλλαξιογόνος 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 νατριούχο
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 Ιδιαίτερες 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 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

1 Ιουλίου 2019

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