

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oválna, bikonvexná, biela, filmom obalená tableta, približne 18,5 x 9,5 mm, s označením "SV 137" na jednej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Dovato je indikovaný na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) dospelým a dospievajúcim starším ako 12 rokov a vážiacim aspoň 40 kg, ktorí nemajú preukázanú alebo suspektnú rezistenciu na inhibitor integrázy ani na lamivudín (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dovato majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

#### Dávkovanie

*Dospelí a dospievajúci (starší ako 12 rokov a vážiaci aspoň 40 kg).*

Odporúčaná dávka Dovata pre dospelých a dospievajúcich je jedna 50 mg/300 mg tableta jedenkrát denne.

#### *Úpravy dávky*

V prípadoch, ak je indikovaná úprava dávky z dôvodu liekových interakcií (napr. s rifampicínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ľubovníkom bodkovaným, etravirínom (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenzom, nevirapínom alebo tipranavirom/ritonavírom, pozri časti 4.4 a 4.5), je k dispozícii jednozložkový liek obsahujúci dolutegravir. V týchto prípadoch sa má lekár oboznámiť s obsahom súhrnu charakteristických vlastností lieku obsahujúcom dolutegravir.

### *Vynechané dávky*

Ak pacient vynechá dávku Dovata, má užiť Dovato čo najskôr, za predpokladu, že ďalšia dávka nemá byť užitá do 4 hodín. Ak má byť ďalšia dávka užitá do 4 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a má pokračovať vo zvyčajnej dávkovacej schéme.

### *Starší pacienti*

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Dovata u pacientov vo veku 65 rokov a starších. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

### *Porucha funkcie obličiek*

Dovato sa neodporúča používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časť 5.2). U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie); preto sa má Dovato u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časť 5.2).

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Dovata u detí mladších ako 12 rokov alebo vážiacich menej ako 40 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Dovato sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

## **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

## **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

### Prenos HIV

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej liečbe značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

### Reakcie z precitlivenosti

Pri podávaní dolutegraviru boli hlásené reakcie z precitlivenosti a boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezmi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane závažných reakcií pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky reakcií z precitlivenosti (ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú zvýšenými hladinami pečeňových enzýmov, horúčkou, celkovou malátnosťou, únavou, bolesťou svalov alebo kĺbov, pľuzgiermi, rankami v ústach, konjunktivitídou, opuchom tváre, eozinofíliou, angioedémom), podávanie Dovata a iných podozrivých liekov sa má ihneď ukončiť. Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečeňových aminotransferáz a bilirubínu. Oddialenie ukončenia liečby Dovatom alebo inými podozrivými liečivami po objavení sa precitlivenosti môže viesť k život ohrozujúcej alergickej reakcii.

## Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

## Ochorenie pečene

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C si prečítajte, prosím, príslušné súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

Dovato obsahuje lamivudín, ktorý je účinný voči vírusu hepatitídy B. Dolutegravir takýto účinok nemá. Lamivudín v monoterapii sa zvyčajne nepovažuje za dostatočnú liečbu hepatitídy B, pretože riziko vzniku rezistencie vírusu hepatitídy B je vysoké. Preto je zvyčajne potrebný ďalší antivírusový liek, ak sa Dovato používa u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B. Je potrebné oboznámiť sa s liečebnými odporúčaniami.

Ak sa liečba Dovatom ukončí u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B, odporúča sa pravidelné sledovanie funkčných vyšetrení pečene ako aj markerov replikácie HBV, pretože vysadenie lamivudínu môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy.

U pacientov s už existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy sa počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby častejšie vyskytujú abnormality funkcie pečene a treba ich sledovať v súlade so štandardnými postupmi. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršovanie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

## Syndróm imunitnej reaktívácie

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako PCP). Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. V súvislosti s imunitnou reaktíviou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

U niektorých pacientov, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo C, boli na začiatku liečby dolutegravirom pozorované vzostupy biochemických parametrov funkcie pečene zodpovedajúce syndrómu imunitnej reaktívácie. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C sa odporúča sledovanie biochemických parametrov funkcie pečene. (Pozri odsek „Ochorenie pečene“ uvedený vyššie v tejto časti a pozri aj časť 4.8).

### Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleozidové a nukleotidové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleozidovým a nukleotidovým analógom *in utero*, u ktorého sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

### Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, bisfosfonátov, konzumácie alkoholu, závažnej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

### Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že dolutegravir, lamivudín alebo akýkoľvek iný antiretrovírusový liek nevylieči infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

### Liekové interakcie

Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s rifampicínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ľubovníkom bodkovaným, etravirínom (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenzom, nevirapínom alebo tipranavirom/ritonavírom (pozri časť 4.5).

Dovato sa nemá podávať súbežne s antacidami obsahujúcimi polyvalentné katióny. Antacidá obsahujúce polyvalentné katióny sa odporúča užívať 2 hodiny po užití Dovata alebo 6 hodín pred jeho užitím (pozri časť 4.5).

Keď sa užívajú s jedlom, Dovato a výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa môžu užívať súbežne. Ak sa Dovato podáva nalačno, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa odporúča užívať 2 hodiny po užití Dovata alebo 6 hodín pred jeho užitím (pozri časť 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrácie metformínu. Pri začatí a po ukončení súbežného podávania Dovata s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia (pozri časť 4.5). Metformín sa eliminuje obličkami, a preto je dôležité kontrolovať funkciu obličiek, ak sa podáva súbežne s Dovatom. Táto kombinácia môže zvýšiť riziko vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (štádium 3a, klírens kreatinínu 45 - 59 ml/min) a pri jej podávaní sa odporúča opatrnosť. Má sa dôsledne zvážiť zníženie dávky metformínu.

Kombinácia Dovata s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Dovato sa nemá užívať so žiadnym iným liekom obsahujúcim dolutegravir alebo lamivudín s výnimkou prípadu, ak je indikovaná úprava dávky dolutegraviru z dôvodu liekových interakcií (pozri časť 4.5).

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

S Dovatom sa neuskutočnili žiadne štúdie liekových interakcií. Dovato obsahuje dolutegravir a lamivudín, preto sú akékoľvek interakcie zistené pri týchto liečivách podávaných jednotlivo relevantné pre Dovato. Medzi dolutegravirom a lamivudínom sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné liekové interakcie.

##### Vplyv iných liekov na farmakokinetiku dolutegraviru a lamivudínu

Dolutegravir sa eliminuje hlavne metabolizmom sprostredkovaným uridíndifosfát-glukuronozyltransferázou (UGT) 1A1. Dolutegravir je taktiež substrátom UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP). Súbežné podávanie Dovata a iných liekov, ktoré inhibujú UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 a/alebo P-gp, preto môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Lieky, ktoré indukujú tieto enzýmy alebo transportéry, môžu znižovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru a znižovať terapeutický účinok dolutegraviru.

Absorpciu dolutegraviru znižujú niektoré antacidá obsahujúce katióny kovov a multivitamíny (pozri tabuľku 1).

Lamivudín sa vylučuje obličkami. Aktívne vylučovanie lamivudínu obličkami do moču je sprostredkované transportérom organických katiónov (organic cation transporter, OCT) 2 a proteínmi extrúzie viacerých liekov a toxínov (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE-1 a MATE2-K). Preukázalo sa, že trimetoprim (inhibítor týchto liekových transportérov) zvyšuje plazmatické koncentrácie lamivudínu, výsledné zvýšenie však nebolo klinicky významné (pozri tabuľku 1). Dolutegravir je inhibítor OCT2 a MATE-1; avšak podľa analýzy údajov naprieč štúdiami boli koncentrácie lamivudínu podobné bez ohľadu na to, či bol alebo nebol súbežne podávaný dolutegravir, čo svedčí o tom, že dolutegravir nemá žiadny významný vplyv na expozíciu lamivudínu v podmienkach *in vivo*. Lamivudín je tiež substrátom transportéra hepatálneho vychytávania OCT1. Keďže eliminácia lamivudínu pečeňou je menej významnou cestou jeho vylučovania, liekové interakcie spôsobené inhibíciou OCT1 pravdepodobne nie sú klinicky významné.

I keď lamivudín je substrátom BCRP a P-gp v podmienkach *in vitro*, vzhľadom na vysokú absolútnu biologickú dostupnosť (pozri časť 5.2) nie je pravdepodobné, že inhibítory týchto efluxných transportérov budú mať klinicky významný vplyv na koncentrácie lamivudínu.

##### Vplyv dolutegraviru a lamivudínu na farmakokinetiku iných liekov

V podmienkach *in vivo* dolutegravir nemal žiadny vplyv na midazolam, skúšobný substrát CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vivo* a/alebo *in vitro* sa neočakáva, že dolutegravir ovplyvňuje farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi nejakého významného enzýmu alebo transportéra, ako napríklad CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (viac informácií, pozri časť 5.2).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval renálne transportéry OCT2 a MATE-1. V podmienkach *in vivo* bol u pacientov pozorovaný 10 - 14 % pokles klirensu kreatinínu (vylúčené množstvo závisí od transportu OCT2 a MATE-1). V podmienkach *in vivo* dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OCT2 alebo MATE-1 (napr. metformín) (pozri tabuľku 1 a časť 4.3).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval transportéry organických aniónov OAT1 a OAT3, ktoré sú zodpovedné za vychytávanie v obličkách. Na základe nedostatočného účinku na *in vivo* farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je inhibícia OAT1 *in vivo* nepravdepodobná. Inhibícia OAT3 *in vivo* sa nesledovala. Dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OAT3.

V podmienkach *in vitro* lamivudín bol inhibítorom OCT1 a OCT2; klinické dôsledky nie sú známe.

Preukázané a teoretické interakcie s vybranými antiretrovirotikami a s neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 1.

#### Tabuľka interakcií

Interakcie medzi dolutegravirom, lamivudínom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „C<sub>max</sub>“. Táto tabuľka sa nemá považovať za úplnú, ale reprezentujúcu sledované liekové skupiny.

**Tabuľka 1: Liekové interakcie**

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<b>Antiretrovírusové lieky</b>		
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirín ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy znížil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Odporúčaná dávka dolutegraviru pre pacientov užívajúcich etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy je 50 mg dvakrát denne. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania etravirínu bez posilnených inhibítorov proteázy (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s efavirenzom. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania efavirenz (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Nevirapín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa podobné zníženie expozície ako sa pozorovalo pri efavirenze, v dôsledku indukcie)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s nevirapínom. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania nevirapínu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Rilpivirín/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
Tenofovir dizoproxyl  Emtricitabín, didanozín, stavudín, tenofovir alafenamid, zidovudín	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔  Interakcia sa nesledovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky, keď sa Dovato podáva v kombinácii s tenofovirom, didanozínom, stavudínom alebo zidovudínom.  Dovato sa neodporúča používať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi emtricitabín, keďže lamivudín (v Dovate) aj emtricitabín sú analógmi cytidínu (t. j. riziko intracelulárnych interakcií, (pozri časť 4.4)).
<i>Inhibítory proteázy</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibícia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.



<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
Atazanavir+ ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s tipranavirom/ritonavírom. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania tipranaviru/ritonaviru (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir znižujú koncentrácie dolutegraviru, ale na základe obmedzených údajov to nevedlo k zníženej účinnosti v štúdiách fázy III. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>Iné antivírusové liečivá</b>		
Boceprevir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 8 % Boceprevir ↔ (historické kontroly)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Daklatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 %	Daklatasvir neovplyvnil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru v klinicky

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	$C_{max}$ ↑ 29 % $C_t$ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	významnej miere. Dolutegravir neovplyvnil plazmatickú koncentráciu daklatasviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Ledipasvir/sofosbuvir/ lamivudín (s abakavirom)	Lamivudín ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Sofosbuvir/velpatasvir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Ribavirín	Interakcia sa nesledovala.  Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>Antiinfekčné lieky</b>		
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Lamivudín: $AUC$ ↑ 43 % $C_{max}$ ↑ 7 %  Trimetoprim: $AUC$ ↔  Sulfametoxazol: $AUC$ ↔  (inhibícia transportérov organických kationov)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>Antimykobakteriálne lieky</b>		
Rifampicín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ $AUC$ ↓ 54 % $C_{max}$ ↓ 43 % $C_t$ ↓ 72 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s rifampicínom. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania rifampicínu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Rifabutín/dolutegravir	Dolutegravir ↔ $AUC$ ↓ 5 % $C_{max}$ ↑ 16 % $C_t$ ↓ 30 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>Antikonvulzíva</b>		
Karbamazepín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ $AUC$ ↓ 49 % $C_{max}$ ↓ 33 % $C_t$ ↓ 73 %	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito induktormi metabolických enzýmov. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta
Fenobarbital/dolutegravir	Dolutegravir ↓	

<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
Fenytóin/dolutegravir Oxkarbazepín/dolutegravir	(Nesledovalo sa, očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne).	dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania týchto induktorov metabolických enzýmov (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
<b>Antihistaminiká (antagonisty histamínových H<sub>2</sub>-receptorov)</b>		
Ranitidín	Interakcia sa nesledovala.  Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Cimetidín	Interakcia sa nesledovala.  Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<b>Cytotoxiká</b>		
Kladribín/lamivudín	Interakcia sa nesledovala.  Lamivudín inhibuje <i>in vitro</i> intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom.	Súbežné použitie Dovata s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
<b>Rôzne</b>		
<i>Sorbitol</i>		
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová 300 mg dávka perorálneho roztoku lamivudínu.  Lamivudín: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Dovata s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.
<i>Antacidá a výživové doplnky</i>		
Antacidá obsahujúce horčík/hliník/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %	Antacidá obsahujúce horčík/hliník sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania Dovata (minimálne 2 hodiny po jeho užití alebo 6 hodín pred jeho užitím).

<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
	(Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	
Výživové doplnky obsahujúce vápnik/dolutegravir (užívanie nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	- Keď sa užívajú s jedlom, Dovato a výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa môžu užívať súbežne. - Ak sa Dovato užíva nalačno, takéto výživové doplnky sa majú užívať minimálne 2 hodiny po užití Dovata alebo 6 hodín pred jeho užitím.
Výživové doplnky obsahujúce železo/dolutegravir (užívanie nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	Uvedené zníženia expozície dolutegraviru boli pozorované, keď sa dolutegravir a tieto výživové doplnky užívali nalačno. Keď sa užívali s jedlom, zmeny expozície po súbežnom užití výživových doplnkov obsahujúcich vápnik alebo železo boli modifikované vplyvom jedla, čo malo za následok expozíciu podobnú tej, ktorá sa dosiahla po podávaní dolutegraviru nalačno.
Multivitamíny (obsahujúce vápnik, železo alebo horčík)/dolutegravir (užívanie nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	
<i>Inhibítory protónovej pumpy</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Kortikosteroidy</i>		
Prednizón/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Antidiabetiká</i>		
Metformín/dolutegravir	Metformín ↑ Dolutegravir ↔ Pri súbežnom podávaní dolutegraviru 50 mg jedenkrát denne: Metformín AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Pri súbežnom podávaní dolutegraviru 50 mg dvakrát denne: Metformín AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Pri začatí a po ukončení súbežného podávania Dovata s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť úprava dávky metformínu, ak sa podáva súbežne s Dovatom, kvôli zvýšenému riziku vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v dôsledku zvýšenej koncentrácie metformínu (pozri časť 4.4).
<i>Rastlinné lieky</i>		

<b>Lieky podľa terapeutických oblastí</b>	<b>Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)</b>	<b>Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania</b>
Ľubovník bodkovaný/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa. Očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne).	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s ľubovníkom bodkovaným. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania ľubovníka bodkovaného (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinyloestradiol (EE) a norgestromín (NGMN)/dolutegravir	Účinok dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Účinok dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir nemal žiadny farmakodynamický účinok na luteinizačný hormón (LH), folikuly stimulujúci hormón (FSH) a gestagén. Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s Dovatom.

#### Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú pred začatím liečby Dovatom podstúpiť tehotenský test. Ženy vo fertilnom veku, ktoré užívajú Dovato, majú počas celej liečby používať účinnú antikoncepciu.

##### Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť režimu s dvojkombináciou neboli sledované v období gravidity.

Z predbežných údajov zo štúdie zameranej na dohľad vyplynulo, že u matiek, ktoré boli v čase počatia vystavené dolutegraviru (zložka Dovata), existuje zvýšený výskyt porúch neurálnej trubice (0,9 %) v porovnaní s matkami, ktoré boli liečené liekmi bez obsahu dolutegraviru (0,1 %).

Výskyt porúch neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje v rozmedzí 0,5 - 1 prípad na 1 000 živonarodených detí (0,05 - 0,1 %). Vzhľadom na to, že k poruchám neurálnej trubice dochádza počas prvých 4 týždňov vývoja plodu (čo je obdobie, keď sa neurálne trubice uzatvárajú), toto riziko sa vzťahuje na ženy, ktoré sú vystavené dolutegraviru v čase počatia a v ranom štádiu gravidity. Z dôvodu potenciálneho rizika vzniku porúch neurálnej trubice spájaného s dolutegravirom sa Dovato nemá používať počas prvého trimestra gravidity, okrem prípadov kedy neexistuje iná alternatíva.

Po expozícii tehotných žien dolutegraviru v druhom a treťom trimestri nevyplývali z viac ako 1 000 výsledkov žiadne dôkazy o zvýšenom riziku malformácií a negatívnych vplyvov na plod/novonarodené dieťa. Avšak nakoľko mechanizmus účinku, ktorým dolutegravir môže ovplyvňovať tehotenstvo u žien, nie je známy, bezpečnosť pri jeho používaní v druhom a treťom

trimestri nie je možné potvrdiť. Dovato sa má počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva používať iba v prípade, ak očakávaný prínos liečby pre matku prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

V štúdiách reprodukčnej toxicity vykonaných s dolutegravirom na zvieratách neboli zistené žiadne nežiaduce vplyvy na vývoj, vrátane porúch neurálnej trubice (pozri časť 5.3). Preukázalo sa, že dolutegravir u zvierat prechádza placentou.

Veľké množstvo údajov o použití lamivudínu u tehotných žien (viac ako 3 000 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje na malformácie.

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že lamivudín môže inhibovať replikáciu DNA v bunke (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení nie je známy.

#### *Mitochondriálna dysfunkcia*

V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôznu stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola hlásená u HIV-negatívnych dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

#### Dojčenie

Nie je známe, či sa dolutegravir vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné toxikologické údaje získané u zvierat preukázali vylučovanie dolutegraviru do mlieka. U potkanov v období laktácie, ktorým bola podaná jednorazová perorálna dávka 50 mg/kg na 10. deň po pôrode, sa dolutegravir zistil v mlieku v koncentráciách typicky vyšších ako v krvi.

Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti lamivudínu, keď sa podáva deťom mladším ako tri mesiace.

Odporúča sa, aby ženy infikované HIV za žiadnych okolností svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

#### Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve dolutegraviru alebo lamivudínu na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv dolutegraviru alebo lamivudínu na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Dovato nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že počas liečby dolutegravirom boli hlásené závraty a somnolencia. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na Dovato.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú bolesť hlavy (3% ), hnačka (2 %), nauzea (2 %) a insomniá (2 %).

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou hlásenou počas podávania dolutegraviru bola reakcia z precitlivenosti, ktorá zahŕňala vyrážku a závažné účinky na pečeň (pozri časť 4.4).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických štúdiách a v rámci skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 2 podľa telesného systému, triedy orgánov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov)

**Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií na Dovato založený na skúsenostiach s Dovatom a jeho jednotlivými liečivami z klinickej štúdie a z obdobia po uvedení lieku na trh**

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	
Menej časté:	neutropénia, anémia, trombocytopenia
Veľmi zriedkavé:	čistá aplázia červených krviniek
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	
Menej časté:	precitlivenosť (pozri časť 4.4), syndróm imunitnej reaktívácie (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Veľmi zriedkavé:	laktátová acidóza
<i>Psychické poruchy:</i>	
Časté:	depresia, úzkosť, insomnie, nezvyčajné sny
Menej časté:	samovražedné myšlienky*, pokus o samovraždu*
	* najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze.
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy
Časté:	závraty, somnolencia
Veľmi zriedkavé:	periférna neuropatia, parestézia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Veľmi časté:	nauzea, hnačka
Časté:	vracanie, flatulencia, bolesť brucha/brušný dyskomfort
Zriedkavé:	pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	
Menej časté:	hepatitída
Zriedkavé	akútne zlyhanie pečene <sup>1</sup>
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté:	vyrážka, pruritus, alopecia
Zriedkavé:	angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Časté:	artralgia, svalové poruchy (vrátane myalgie)
Zriedkavé:	rabdomyolýza
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Časté:	únavu
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	
Časté:	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK) zvýšenie hladín alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST)
Zriedkavé:	zvýšenie hladiny amylázy
<sup>1</sup> Táto nežiaduca reakcia sa zistila v rámci sledovania dolutegraviru v kombinácii s inými antiretrovirotikami (ARV) po jeho uvedení na trh. Frekvencia kategórie „zriedkavé“ bola odhadnutá na základe hlásení získaných po uvedení lieku na trh.	

### Popis vybraných nežiaducich reakcií

#### *Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch*

Dolutegravir sa spájal so zvýšeniami hladiny kreatinínu v sére, ku ktorým došlo v priebehu prvého týždňa liečby, keď sa podávali s inými antiretrovírusovými liekmi. V priebehu prvých štyroch týždňov liečby dolutegravirom a lamivudínom došlo k zvýšeniam hladiny kreatinínu v sére, ktoré zostali stabilné počas 48 týždňov. V súhrnne hodnotených štúdiách GEMINI sa po 48 týždňoch liečby pozorovala priemerná zmena oproti východiskovej hodnote o 10,3 µmol/l (rozmedzie: -36,3 µmol/l až 55,7 µmol/l). Tieto zmeny súvisia s inhibičným účinkom dolutegraviru na transportéry kreatinínu v obličkových tubuloch. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné a neodrážajú zmenu v rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

#### *Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B alebo C*

Do štúdií fázy III s dolutegravirom ako jediným liečivom mohli byť zaradení pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C, pokiaľ ich východiskové hodnoty biochemických vyšetrení funkcie pečene neprekračovali 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN). Bezpečnostný profil u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C bol celkovo podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo C, hoci výskyt abnormalít AST a ALT bol vyšší v podskupine pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C vo všetkých liečebných skupinách. Na začiatku liečby dolutegravirom boli pozorované vzostupy biochemických parametrov funkcie pečene zodpovedajúce syndrómu imunitnej reaktívácie u niektorých osôb so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C, najmä u tých, u ktorých bola liečba proti hepatitíde B vysadená (pozri časť 4.4).

#### *Metabolické parametre*

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

#### *Osteonekróza*

Hlásené boli prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia výskytu osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

#### *Syndróm imunitnej reaktívácie*

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Hlásené boli aj autoimunitné poruchy (ako napríklad Gravesova choroba



a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

### Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa účinkov Dovata v pediatrickej populácii. Jeho jednotlivé liečivá sa skúmali u dospievajúcich (12- až 17-ročných).

Na základe obmedzených dostupných údajov o dolutegravire ako jedinom liečive alebo lamivudíne ako jedinom liečive podávanom v kombinácii s inými antiretrovirotikami na liečbu dospievajúcich (12- až 17-ročných) sa nezistili žiadne ďalšie typy nežiaducich reakcií okrem tých, ktoré sa pozorovali v populácii dospelých.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

Po akútnom predávkovaní dolutegravirom alebo lamivudínom sa nezistili žiadne špecifické príznaky alebo prejavy okrem tých, ktoré sú uvedené ako nežiaduce reakcie.

K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania Dovatom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním. Keďže lamivudín sa dá odstrániť dialýzou, pri liečbe predávkovania sa môže použiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa jej použitie nesledovalo. Keďže dolutegravir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že sa významne odstraňuje dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu infekcie HIV, kombinácie. ATC kód: J05AR25

#### Mechanizmus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovírusovej kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Lamivudín, cez jeho aktívne metabolity 5'-trifosfáty (TP) (analog cytidínu), inhibuje reverznú transkriptázu HIV-1 a HIV-2 prostredníctvom inkorporácie jeho monofosfátovej formy do reťazca vírusovej DNA, čo vedie k ukončeniu tohto reťazca. Trifosfátové formy lamivudínu vykazujú významne menšiu afinitu k DNA-polymerázam hostiteľskej bunky.

#### Farmakodynamické účinky

*Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre*

Dolutegravir a lamivudín preukázateľne inhibujú replikáciu laboratórných kmeňov a klinických izolátov HIV v niekoľkých bunkových typoch vrátane transformovaných T-bunkových línií, línií odvodených od monocytov/makrofágov a primárnych kultúr aktivovaných mononukleárných buniek periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) a monocytov/makrofágov. Koncentrácia liečiva potrebná na ovplyvnenie replikácie vírusu o 50 % (IC<sub>50</sub> - polovičná maximálna inhibičná koncentrácia) sa líšila v závislosti od vírusu a typu hostiteľskej bunky.

Hodnota IC<sub>50</sub> dolutegraviru v rôznych laboratórných kmeňoch pri použití PBMC bola 0,5 nmol/l a pri použití MT-4 buniek sa pohybovala v rozmedzí od 0,7 do 2 nmol/l. Podobné hodnoty IC<sub>50</sub> sa pozorovali pre klinické izoláty bez akéhokoľvek významného rozdielu medzi podtypmi; v skupine 24 HIV-1 izolátov podtypov (clades) A, B, C, D, E, F a G a skupiny O bola priemerná hodnota IC<sub>50</sub> 0,2 nmol/l (rozmedzie 0,02 - 2,14). Priemerná hodnota IC<sub>50</sub> pre 3 HIV-2 izoláty bola 0,18 nmol/l (rozmedzie 0,09 - 0,61).

Medián alebo priemer hodnôt IC<sub>50</sub> lamivudínu proti laboratórnym kmeňom HIV-1 sa pohyboval v rozmedzí od 0,007 do 2,3 μmol/l. Priemerná hodnota IC<sub>50</sub> lamivudínu proti laboratórnym kmeňom HIV-2 (LAV2 a EHO) sa pohybovala v rozmedzí od 0,16 do 0,51 μmol/l. Hodnoty IC<sub>50</sub> lamivudínu proti podtypom HIV-1 (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,001 do 0,170 μmol/l, proti podtypom skupiny O od 0,030 do 0,160 μmol/l a proti izolátom HIV-2 od 0,002 do 0,120 μmol/l v mononukleárných bunkách periférnej krvi.

Izoláty HIV-1 (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12; a podtyp C alebo CRF\_AC, n = 13) získané od 37 neliečených pacientov v Afrike a Ázii boli citlivé na lamivudín (násobné zmeny hodnoty IC<sub>50</sub> < 3,0). Izoláty zo skupiny O získané od pacientov bez predchádzajúcej antivírusovej liečby, pri ktorých sa testovala účinnosť lamivudínu, boli vysoko citlivé.

#### *Vplyv ľudského séra*

V 100 % ľudskom sére bol priemerný posun v účinnosti dolutegraviru 75-násobný, čo viedlo k hodnote IC<sub>90</sub> upravenej vzhľadom na bielkoviny rovnajúcej sa 0,064 μg/ml. Lamivudín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok a obmedzenú väzbu na plazmatické bielkoviny (menšiu ako 36 %).

#### Rezistencia

Dovato je indikovaný, keď nie je prítomná preukázaná alebo suspektná rezistencia na inhibítor integrázy ani na lamivudín (pozri časť 4.1). Informácie o rezistencii v podmienkach *in vitro* a skríženej rezistencii na iné látky zo skupiny inhibítorov integrázy a NRTI si prečítajte, prosím, v súhrnoch charakteristických vlastností liekov pre dolutegravir a lamivudín.

U žiadneho zo šiestich osôb v skupine s dolutegravirom plus lamivudínom ani u štyroch osôb v skupine s dolutegravirom plus tenofovir dizoproxyloem/emtricitabínom FDC, ktorí splnili kritériá pre predčasné ukončenie účasti na štúdiu z dôvodu virologického zlyhania až do 48. týždňa v štúdiách GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543), sa nezistila rezistencia na inhibítory integrázy alebo na NRTI vznikajúca počas liečby.

U predtým neliečených pacientov, ktorým bol podávaný dolutegravir + 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) v štúdiách fázy IIb a fázy III, sa nepozoroval žiadny vývoj rezistencie na inhibítory integrázy ani na NRTI (n = 1 118, sledovanie trvajúce 48 - 96 týždňov).

#### Účinky na elektrokardiogram

Pri dávkach dolutegraviru približne 3-násobne prekračujúcich klinickú dávku sa nepozorovali významné účinky na QTc interval. S lamivudínom sa podobná štúdia neuskutočnila.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť Dovata podporujú údaje z 2 identických 148-týždňových, randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických, kontrolovaných klinických skúšaní fázy III s paralelným usporiadaním skupín, zameraných na noninferioritu, GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543). V týchto klinických skúšaníach dostalo liečbu celkovo 1 433 dospelých osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli bez predchádzajúcej antiretrovírusovej liečby. Zaradené osoby mali pri skríningu hodnotu plazmatickej HIV-1 RNA rovnú 1 000 kópiám/ml až  $\leq 500\,000$  kópiám/ml. Osoby boli randomizované na režim s dvojkombináciou obsahujúcou buď dolutegravir 50 mg plus lamivudín 300 mg jedenkrát denne, alebo dolutegravir 50 mg plus tenofovir dizoproxylo/emtricitabín 245/200 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v každom klinickom skúšaní GEMINI bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV RNA  $< 50$  kópií/ml v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus pre ITT-E populáciu (t. j. intent-to-treat exposed = všetci randomizovaní pacienti, ktorí boli vystavení skúšanej liečbe)). Dvojito zaslepená liečba bude pokračovať až do 96. týždňa a po nej bude nasledovať otvorená liečba až do 148. týždňa.

Podľa analýzy súhrnných údajov bol na začiatku štúdie medián veku osôb 33 rokov, 15 % bolo žien, 68 % bolo belochov, 9 % malo infekciu HIV v štádiu 3 (AIDS) podľa CDC, 20 % malo HIV-1 RNA  $> 100\,000$  kópií/ml a 8 % malo počet CD4+ buniek nižší ako 200 buniek na  $\text{mm}^3$ ; tieto charakteristiky boli medzi štúdiami a medzi liečebnými skupinami podobné.

V 48. týždni bol dolutegravir plus lamivudín noninferiórny v porovnaní s dolutegravirom plus fixnou kombináciou (fixed-dose combination, FDC) tenofovir dizoproxylo/emtricitabínu v štúdiách GEMINI-1 a GEMINI-2. Toto zistenie podporuje analýza súhrnných údajov, pozri tabuľku 3.

**Tabuľka 3 Virologické výsledky randomizovanej liečby v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus)**

	<b>Súhrnné údaje* zo štúdií GEMINI-1 a GEMINI-2</b>	
	<b>DTG + 3TC N = 716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N = 717</b>
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml</b>	91 %	93 %
<b>Rozdiel medzi liečbami † (95 % intervaly spoľahlivosti)</b>	-1,7 (-4,4; 1,1)	
<b>Neprítomnosť virologickej odpovede</b>	3 %	2 %
<b>Dôvody</b>		
Výsledky v hodnotenom období neboli < 50 kópií/ml	1 %	< 1 %
Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti	< 1 %	< 1 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov v čase, keď výsledky neboli < 50 kópií/ml	< 1 %	< 1 %
Zmena ART	< 1 %	< 1 %
<b>Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni</b>	6 %	5 %
<b>Dôvody</b>		
Ukončenie účasti na štúdiu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	1 %	2 %
Ukončenie účasti na štúdiu z iných dôvodov	4 %	3 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	< 1 %	0 %
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kópií/ml podľa východiskových kovariantov</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Východisková plazmatická vírusová záťaž (kópie/ml)</b>		
≤ 100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
> 100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
<b>Východiskový počet CD4+ (bunky/mm<sup>3</sup>)</b>		
≤ 200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
> 200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
<b>Pohlavie</b>		
Mužské	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Ženské	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
<b>Rasa</b>		
Biela	447 / 480 (93 %)	471 / 497 (95 %)
Afroamerický/africký pôvod/iné	208 / 236 (88 %)	198 / 220 (90 %)
<b>Vek (roky)</b>		
< 50	597 / 651 (92 %)	597 / 637 (94 %)
≥ 50	58 / 65 (89 %)	72 / 80 (90 %)

\* Výsledky analýzy súhrnných údajov sú v zhode s výsledkami jednotlivých štúdií, v ktorých bol splnený primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (rozdiel v percentuálnom podiele osôb s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni na základe „Snapshot“ algoritmu pre dolutegravir plus lamivudín oproti dolutegraviru plus FDC tenofovir dizoproxyly/emtricitabínu). Upravený rozdiel bol -2,6 (95 % IS: -6,7; 1,5) v GEMINI-1 a -0,7 (95 % IS: -4,3; 2,9) v GEMINI-2, a to pri vopred určenej hranici noninferiority rovnej 10 %.

† Na základe CMH-stratifikovanej analýzy po úprave vzhľadom na nasledovné východiskové stratifikačné faktory: plazmatická HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml vs > 100 000 kópií/ml) a počet CD4+ buniek (≤ 200 buniek/mm<sup>3</sup> vs > 200 buniek/mm<sup>3</sup>). Analýza súhrnných údajov bola taktiež stratifikovaná podľa štúdie. Pri hodnotení sa použila hranica noninferiority rovná 10 %.

N = počet osôb v každej liečebnej skupine

## Pediatrická populácia

Účinnosť Dovata alebo dvojkombinácie dolutegraviru plus lamivudínu (ako jednotlivo podávaných liečiv) nebola sledovaná u detí alebo dospelých.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Dovatom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Pri podávaní nalačno bola dosiahnutá bioekvivalencia týkajúca sa  $C_{max}$  dolutegraviru, keď sa porovnával Dovato s dolutegravirom 50 mg súbežne podávaným s lamivudínom 300 mg. Hodnota  $AUC_{0-t}$  dolutegraviru bola o 16 % vyššia pri Dovate ako pri dolutegravire 50 mg súbežne podávanom s lamivudínom 300 mg. Toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné.

Pri podávaní nalačno bola dosiahnutá bioekvivalencia týkajúca sa AUC lamivudínu, keď sa porovnával Dovato s lamivudínom 300 mg súbežne podávaným s dolutegravirom 50 mg. Hodnota  $C_{max}$  lamivudínu bola pri Dovate o 32 % vyššia ako pri lamivudíne 300 mg súbežne podávanom s dolutegravirom 50 mg. Vyššia hodnota  $C_{max}$  lamivudínu sa nepovažuje za klinicky významnú.

## Absorpcia

Dolutegravir a lamivudín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbujú. Absolútna biologická dostupnosť dolutegraviru nebola stanovená. U dospelých je absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného lamivudínu približne 80 - 85 %. Po podaní Dovata spolu s jedlom je medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie ( $t_{max}$ ) 2,5 hodiny pre dolutegravir a 1,0 hodina pre lamivudín.

Expozícia dolutegraviru bola medzi zdravými osobami a osobami infikovanými HIV-1 zvyčajne podobná. Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zistilo, že u dospelých osôb infikovaných HIV-1 boli farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave (geometrický priemer [%CV]) po podávaní dolutegraviru 50 g jedenkrát denne takéto:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Po opakovanom perorálnom podávaní lamivudínu v dávke 300 mg jedenkrát denne počas siedmich dní je priemerná (CV) hodnota rovnovážnej  $C_{max}$  2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %) a priemerná (CV) hodnota  $AUC_{(0-24)}$  je 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %).

Podanie jednej tablety Dovata s jedlom s vysokým obsahom tuku viedlo k zvýšeniu hodnoty  $AUC_{(0-\infty)}$  dolutegraviru o 33 % a jeho  $C_{max}$  o 21 % a k zníženiu  $C_{max}$  lamivudínu o 30 % v porovnaní s podaním nalačno. Hodnota  $AUC_{(0-\infty)}$  lamivudínu nebola ovplyvnená jedlom s vysokým obsahom tuku. Tieto zmeny nie sú klinicky významné. Dovato sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

## Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem dolutegraviru ( $V_d/F$ ) je 17 - 20 l. Štúdie s intravenóznym podávaním lamivudínu ukázali, že jeho priemerný zdanlivý distribučný objem je 1,3 l/kg.

Na základe údajov získaných *in vitro* sa dolutegravir vo vysokej miere (vo > 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Väzba dolutegraviru na plazmatické bielkoviny nezávisí od koncentrácie dolutegraviru. Celkový pomer koncentrácie izotopom značenej látky súvisiacej s liekom v krvi a v plazme sa pohyboval medzi 0,441 až 0,535, čo poukazuje na minimálnu súvislosť izotopom značenej látky s bunkovými zložkami krvi. Neviazaná časť dolutegraviru v plazme je zvýšená pri nízkych hladinách sérového albumínu (< 35 g/l), čo sa pozorovalo u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Lamivudín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok a obmedzenú väzbu na plazmatické bielkoviny *in vitro* (na sérový albumín sa viaže v < 16 - 36 %).

Dolutegravir a lamivudín sú prítomné v cerebrospinálnej tekutine (cerebrospinal fluid, CSF). U 13 osôb bez predchádzajúcej liečby, ktorí užívali stabilnú dávku dolutegraviru plus abakaviru/lamivudínu, bola koncentrácia dolutegraviru v CSF v priemere 18 ng/ml (čo je porovnateľné s plazmatickou koncentráciou neviazaného liečiva a prevyšujúce IC<sub>50</sub>). Priemerný pomer koncentrácie lamivudínu v CSF/sérum 2 - 4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 12 %. Skutočný rozsah prieniku lamivudínu do CNS a jeho súvislosť s klinickou účinnosťou nie sú známe.

Dolutegravir je prítomný v ženskom a mužskom genitálnom trakte. Hodnota AUC v cervikovaginálnej tekutine, v cervikálnom tkanive a vo vaginálnom tkanive predstavovala 6 - 10 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave. Hodnota AUC v sperme predstavovala 7 % a v rektálnom tkanive 17 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave.

### Biotransformácia

Dolutegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom CYP3A (9,7 % celkovej dávky podanej v štúdiu hmotnostnej rovnováhy vykonanej u ľudí). Dolutegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme; renálna eliminácia nezmeneného liečiva je nízka (< 1 % dávky). Päťdesiattri percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme stolicou. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúмене čreva. Tridsaťdva percent celkovej perorálnej dávky sa vylučuje močom, v ktorom je zastúpený hlavne éterový glukuronid dolutegraviru (18,9 % celkovej dávky), N-dealkylovaný metabolit (3,6 % celkovej dávky) a metabolit tvorený oxidáciou na benzylovom uhlíku (3,0 % celkovej dávky).

Metabolizmus lamivudínu predstavuje menej významnú cestu eliminácie. Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť liekových interakcií na úrovni metabolizmu je pri lamivudíne nízka, keďže v pečeni sa metabolizuje v malej miere (5 - 10 %).

### Liekové interakcie

Preukázalo sa, že v podmienkach *in vitro* dolutegravir nevykazuje žiadnu priamu alebo vykazuje len slabú inhibíciu (IC<sub>50</sub> > 50 μmol/l) enzýmov cytochrómu P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 alebo UGT2B7, alebo transportérov P-gp, BCRP, BSEP, polypeptidu transportujúceho organické anióny (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteínu 2 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (multidrug resistance-associated protein, MRP2) alebo MRP4. V podmienkach *in vitro* dolutegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že dolutegravir ovplyvňuje farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi významných enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir nebol substrátom ľudských transportérov OATP 1B1, OATP 1B3 alebo OCT 1.

V podmienkach *in vitro* lamivudín neinhiboval ani neindukoval enzýmy CYP (napríklad CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2D6) a nevykazoval žiadnu alebo vykazoval len slabú inhibíciu OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 alebo MATE2-K. Preto sa nepredpokladá, že lamivudín ovplyvní plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov.

Lamivudín nebol významne metabolizovaný enzýmami CYP.

### Eliminácia

Dolutegravir má koncový polčas približne 14 hodín. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdanlivý perorálny klírens (CL/F) u HIV-infikovaných pacientov približne 1 l/h.

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 18 až 19 hodín. U pacientov užívajúcich lamivudín v dávke 300 mg jedenkrát denne bol koncový intracelulárny polčas lamivudínu-TP 16 až 19 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg, pričom prevláda renálny klírens (> 70 %) sprostredkovaný transportným systémom pre organické katióny. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená dysfunkciou obličiek. U pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min je potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V randomizovanom klinickom skúšaní zisťujúcom optimálne rozmedzie dávky sa u osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli liečené dolutegravírom v monoterapii (ING111521), preukázal rýchly a od dávky závislý antivírusový účinok, s priemerným poklesom HIV-1 RNA o 2,5 log<sub>10</sub> na 11. deň pri podávaní 50 mg dávky. Táto antivírusová odpoveď sa zachovala počas 3 až 4 dní po podaní poslednej dávky v skupine s 50 mg dávkou.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Deti*

Farmakokinetika dolutegraviru u 10 dospievajúcich (12- až 17-ročných) infikovaných HIV-1, ktorí boli po predchádzajúcej antiretroviruovej liečbe, ukázala, že dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne viedol k expozícii dolutegraviru porovnateľnej s expozíciou pozorovanou u dospelých, ktorí užívali dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov získaných u dospievajúcich, ktorí užívali dennú dávku lamivudínu 300 mg. Farmakokinetické parametre sú porovnateľné s tými, ktoré boli hlásené u dospelých.

##### *Staršie osoby*

Populačná farmakokinetická analýza dolutegraviru vykonaná s použitím údajov získaných u dospelých infikovaných HIV-1 ukázala, že vek nemal žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru.

Farmakokinetické údaje o dolutegravire a lamivudíne získané u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

##### *Porucha funkcie obličiek*

Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre dolutegravir a lamivudín.

Renálny klírens nezmeneného liečiva je vedľajšia cesta eliminácie dolutegraviru. Štúdia farmakokinetiky dolutegraviru sa uskutočnila u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely medzi osobami so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) a zodpovedajúcimi zdravými kontrolnými osobami. Dolutegravir sa nesledoval u pacientov podstupujúcich dialýzu, ale neočakávajú sa rozdiely v expozícii.

Štúdie s lamivudínom ukazujú, že plazmatická koncentrácia (AUC) je u pacientov s dysfunkciou obličiek zvýšená z dôvodu zníženého klírensu.

Na základe údajov o lamivudíne sa Dovato neodporúča používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min.

##### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre dolutegravir a lamivudín.

Dolutegravir sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. Jednorazová 50 mg dávka dolutegraviru bola podaná 8 osobám so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a 8 zodpovedajúcim zdravým dospelým kontrolným osobám. Zatiaľ čo celková koncentrácia dolutegraviru v plazme bola u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami podobná, pozorovalo sa 1,5- až 2-násobné zvýšenie expozície neviazaného dolutegraviru. U pacientov so závažnou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nepovažuje za potrebnú. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dolutegraviru sa nesledoval.

Údaje získané u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je významne ovplyvnená dysfunkciou pečene.

#### *Polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky*

Nepreukázalo sa, že bežný polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky mení farmakokinetiku dolutegraviru v klinicky významnej miere. V metaanalýze s použitím farmakogenomických vzoriek odobratých v klinických štúdiách u zdravých osôb mali osoby s genotypmi UGT1A1 (n = 7) spôsobujúcimi slabý metabolizmus dolutegraviru o 32 % nižší klírens dolutegraviru a o 46 % vyššiu hodnotu AUC v porovnaní s osobami s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 (n = 41).

#### *Pohlavie*

Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických skúšaní, v ktorých boli dolutegravir alebo lamivudín podávané dospelým v kombinácii s inými ARV, neodhalili žiadny klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu dolutegraviru alebo lamivudínu. Nepreukázalo sa, že je potrebné upraviť dávku dolutegraviru alebo lamivudínu kvôli vplyvu pohlavia na FK parametre.

#### *Rasa*

Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických štúdií, v ktorých bol dolutegravir podávaný dospelým v kombinácii s inými ARV, neodhalili žiadny klinicky významný vplyv rasy na expozíciu dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po perorálnom podaní jednorazovej dávky osobám japonského pôvodu sa zdá byť podobná pozorovaným parametrom u osôb západného (amerického) pôvodu. Nepreukázalo sa, že je potrebné upraviť dávku dolutegraviru alebo lamivudínu kvôli vplyvu rasy na FK parametre.

#### *Súbežná infekcia vírusom hepatitis B alebo C*

Populačná farmakokinetická analýza poukázala na to, že súbežná infekcia vírusom hepatitídy C nemá žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru. K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje týkajúce sa osôb so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B (pozri časť 4.4).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

K dispozícii nie sú údaje o účinkoch kombinácie dolutegraviru a lamivudínu získané u zvierat.

#### Karcinogenéza a mutagenéza

Dolutegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch. Lamivudín nebol mutagénny v testoch na baktériách, ale v zhode s inými nukleozidovými analógmi inhibuje replikáciu DNA v bunke v *in vitro* teste na cicavčích bunkách, akým je test na bunkách myšieho lymfómu. Výsledky dvoch *in vivo* mikronukleových testov na potkanoch s lamivudínom boli negatívne. Lamivudín nevykazoval žiadny genotoxický účinok v *in vivo* štúdiách.

Karcinogénny potenciál kombinácie dolutegraviru a lamivudínu sa netestoval. Dolutegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch. V dlhodobých štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach nevykazoval perorálne podávaný lamivudín žiadny karcinogénny potenciál.



## Štúdie reprodukčnej toxikológie

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách sa preukázalo, že dolutegravir a lamivudín prechádzajú placentou.

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným potkanom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 17. dňa gravidity nevyvolalo toxické účinky na samice, vývojovú toxicitu ani teratogenitu (37,2-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podaní 50 mg jednorazovej dávky nalačno, na základe AUC). Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným králikom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 18. dňa gravidity nevyvolalo vývojovú toxicitu ani teratogenitu (0,55-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podaní 50 mg jednorazovej dávky nalačno, na základe AUC). U králikov boli pozorované toxické účinky na samice (znížený príjem potravy, nedostatočná/žiadna stolica/moč, znížený prírastok telesnej hmotnosti) pri dávke 1 000 mg/kg (0,55-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podaní 50 mg jednorazovej dávky nalačno, na základe AUC).

Lamivudín nebol teratogénny v štúdiách na zvieratách, ale zistilo sa zvýšenie skorej embryonálnej úmrtnosti u králikov pri relatívne nízkych systémových expozíciách v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u ľudí. U potkanov sa podobný účinok nepozoroval ani pri veľmi vysokej systémovej expozícii.

Štúdie fertility na potkanoch preukázali, že dolutegravir a lamivudín nemajú žiadny vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

### Toxicita po opakovanom podávaní

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami dolutegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (až do 26 týždňov) a na opiciach (až do 38 týždňov). Hlavným účinkom dolutegraviru bola gastrointestinálna intolerancia alebo gastrointestinálne podráždenie u potkanov a opíc pri dávkach, ktoré viedli k systémovej expozícii predstavujúcej približne 28,5-násobok a 1,1-násobok, v uvedenom poradí, klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podaní 50 mg jednorazovej dávky nalačno, na základe AUC. Keďže gastrointestinálna (GI) intolerancia sa považuje za dôsledok lokálneho podania liečiva, prepočty na mg/kg alebo mg/m<sup>2</sup> sú vhodnými determinantmi bezpečnostného pokrytia pre túto toxicitu. GI intolerancia sa u opíc vyskytla pri dávke ekvivalentnej 30-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/kg (na základe 50 kg človeka) a pri dávke ekvivalentnej 11-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/m<sup>2</sup> pre klinickú dávku 50 mg.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu  
stearan horečnatý  
manitol (E421)  
povidón (K29/32)  
stearylumaran sodný

#### Obal tablety

hypromelóza (E464)  
makrogol  
oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Nepriehľadné, biele fľašky z HDPE (polyetylénu s vysokou hustotou) uzavreté polypropylénovými detskými bezpečnostnými uzávermi, s polyetylénovou krycou membránou zatavenou za indukčného tepla. Každé balenie obsahuje jednu fľašku obsahujúcu 30 filmom obalených tabliet.

Multibalenia obsahujúce 90 (3 balenia po 30) filmom obalených tabliet.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ViiV Healthcare BV  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

07/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.