

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir nátrium és 300 mg lamivudin filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, ovális, bikonvex, kb. 18,5 × 9,5 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán „SV 137” bevétellel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Dovato felnőttek és 12 évesnél idősebb, legalább 40 kg testtömegű serdülők 1-es típusú humán immunhiány-vírus (HIV-1) fertőzésének kezelésére javallott, akiknél nem ismert vagy nem feltételezhető integrárgátló gyógyszer-csoporttal vagy lamivudinnal szembeni rezisztencia (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Dovato-t HIV-fertőzés kezelésében tapasztalt orvosnak kell elrendelnie.

Adagolás

Felnőttek és serdülők (12 évesnél idősebb, legalább 40 kg testtömegűek)

A Dovato ajánlott adagja felnőtteknek és serdülőknek egy 50 mg/300 mg-os tablettát naponta egyszer.

Dózismódosítás

A dolutegravir különálló gyógyszerként is rendelkezésre áll, amennyiben a dózismódosítás gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás miatt indokolt (pl. rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, fenobarbitál, orbáncfű, etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül), efavirenz, nevirapin vagy tipranavir/ritonavir, lásd 4.4 és 4.5 pont). Ezekben az esetekben az orvosnak át kell tanulmányoznia az önálló dolutegravir gyógyszer alkalmazási előírását.

Kihagyott adagok

Ha a beteg elmulasztotta bevenni a Dovato egy adagját, akkor be kell vennie a Dovato-t amilyen hamar lehetséges, feltéve, hogy a következő adag bevétele nem 4 órán belül esedékes. Ha a következő adag 4 órán belül esedékes, a betegnek nem kell bevennie a kihagyott adagot, hanem folytatnia kell a szokásos adagolási rendet.

Idősek

A Dovato 65 éves és ennél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A Dovato alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin clearance-e < 50 ml/perc (lásd 5.2 pont). Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra.

Májkárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (Child-Pugh A vagy B stádium) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegekről, ezért ennél a betegcsoportnál a Dovato elővigyázattal alkalmazandó (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Dovato biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Dovato táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A HIV átvitel

Miközben az antriretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

Túlérzékenységi reakciók

A dolutegravirral kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat jelentettek bőrkiütéssel, szisztémás tünetekkel és néha szervi diszfunkcióval, beleértve a súlyos májreakciókat. A Dovato és egyéb gyanús gyógyszerek adását azonnal abba kell hagyni, ha túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki (a teljesség igénye nélkül súlyos bőrkiütés vagy az emelkedett májenzimszintekkel kísért bőrkiütés, láz, általános rossz közérzet, fáradtság, izom- és ízületi fájdalmak, bőrhólyagosodás, szájüregi elváltozások, conjunctivitis, arcoedema, eosiniphilia, angiooedema). A klinikai állapotot, beleértve a máj aminotranszferáz- és a bilirubin-szinteket, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően a Dovato vagy más gyanús hatóanyag szedésének abbahagyását illető késlekedés életveszélyes allergiás reakciókhoz vezethet.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan, míg a testtömeg-emelkedés kapcsán nincs erős bizonyíték, hogy ez összefüggene bármely konkrét kezeléssel. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Májbetegség

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata. A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

A Dovato lamivudint is tartalmaz, amely hepatitis B ellen hatásos. A dolutegravirnak nincs ilyen hatása. A lamivudin monoterápiában általában nem tekinthető megfelelő kezelésnek a hepatitis B ellen, mivel a hepatitis B elleni rezisztencia kialakulásának kockázata magas. A Dovato hepatitis B társfertőzésben szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén ezért általában szükség van kiegészítő antivirális kezelésre. Figyelembe kell venni a terápiás irányelveket.

Ha a Dovato-kezelést leállítják hepatitis B-vel is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja.

Azoknál a betegeknél, akiknél már előzetesen kialakult májműködési zavar, beleértve a krónikus aktív hepatitis-t, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon kell ellenőrizni. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegekben a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista patogénekkal szemben gyulladós reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia (amit gyakran PCP-nek neveznek). Bármilyen gyulladós tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktiváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Az immun-rekonstitúciós szindrómával összhangban a máj biokémiai jellemzőinek fokozódását figyelték meg egyes hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél a dolutegravir-kezelés kezdetén. Hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél ajánlott a máj biokémiai jellemzőinek rendszeres ellenőrzése (lásd a „Májbetegség” szakaszt korábban ebben a pontban, valamint lásd még 4.8 pont).

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid és nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások haematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (hypertonia, görcs, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid és nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem

befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, a bifoszfonátokat, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Opportunista fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a dolutegravir, lamivudin vagy bármely más antiretrovirális kezelés nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak opportunista fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket az ilyen szövődményes HIV-betegségek kezelésében jártas orvos gondos megfigyelése alatt kell tartani.

Gyógyszerkölsönhatások

A dolutegravir ajánlott dózisa rifampicinnel, karbamazepinnel, oxkarbazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal, orbáncfűvel, etravirinnel (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül), efavirenzzel, nevirapinnal vagy tipranavir/ritonavirrel történő egyidejű alkalmazás esetén 50 mg naponta kétszer (lásd 4.5 pont).

A Dovato nem adható egyidejűleg polivalens kationt tartalmazó savlekötőkkel. A polivalens kationt tartalmazó savlekötőket 2 órával a Dovato bevétele után vagy 6 órával az előtt javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

Étkezés közben a Dovato és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítő vagy multivitamin készítmények egyidejűleg bevehetők. Ha a Dovato éhgyomorra kerül bevitelre, a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítő vagy multivitamin készítményeket 2 órával a Dovato bevétele után vagy 6 órával az előtt javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

A dolutegravir növeli a metformin koncentrációját. A Dovato és a metformin egyidejű alkalmazásának megkezdésekor és befejezésekor a glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelni kell a metformin adagjának módosítását (lásd 4.5 pont). A metformin a vesén át ürül, így a Dovato-val való egyidejű alkalmazás esetén fontos a vesefunkció rendszeres ellenőrzése. Ez a kombináció fokozhatja a tejsavas acidosis kockázatát közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (3a stádiumú, 45-59 ml/perc kreatinin clearance) betegeknél, így óvatosság ajánlott. Nyomatékosan javasolt mérlegelni a metformin adagjának csökkentését.

A Dovato kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A Dovato nem szedhető dolutegravirt vagy lamivudint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel, kivéve amikor gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás miatt a dolutegravir dózismódosítására van szükség (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek gyógyszerinterakciós vizsgálatokat a Dovato-val. A Dovato dolutegravirt és lamivudint tartalmaz, így az ezen hatóanyagokkal kapcsolatban megállapításra került bármely kölcsönhatás releváns a Dovato-ra nézve. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszerkölsönhatás a dolutegravir és lamivudin között.

Más gyógyszerek hatása a dolutegravir és a lamivudin farmakokinetikájára

A dolutegravir főként az uridin-difoszfát-glukuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 által katalizált metabolizmus útján ürül. A dolutegravir egyúttal az UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoprotein (Pgp) és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja is. Ezért a Dovato és az egyéb, az UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 és/vagy Pgp-t gátló gyógyszerek együttadása esetén a dolutegravir plazmakoncentrációja megnövekedhet. Azok a gyógyszerek, amelyek ezen enzimeket vagy transzportereket indukálják, csökkenthetik a dolutegravir plazmakoncentrációját és a dolutegravir terápiás hatását.

A dolutegravir abszorpcióját egyes, fém-kationt tartalmazó savlekötő gyógyszerek és étrendkiegészítők csökkentik (lásd 1. táblázat).

A lamivudin a vesén keresztül ürül. A lamivudin vizeletbe történő aktív renális szekréciója az OCT 2 organikus kation transzporteren, illetve a multidrug és toxin extrúziós transzportereken (MATE1 és MATE2-K) keresztül zajlik. A trimetoprim (ezen transzporterek gátlója) kimutathatóan növeli a lamivudin plazmakoncentrációját, azonban az így bekövetkező növekedés nem volt klinikailag jelentős (lásd 1. táblázat). A dolutegravir az OCT2 és MATE1 gátlója, ugyanakkor egy több vizsgálatot összesítű analízis alapján a lamivudin koncentrációk hasonlóak voltak dolutegravirral történő együttadás mellett vagy anélkül egyaránt, amely arra utal, hogy a dolutegravirnak *in vivo* nincs releváns hatása a lamivudin expozíciójára. A lamivudin szubsztrátja a OCT1 hepaticus felvevő transzporternek is. Mivel a máj útján történő elimináció csekély szerepet játszik a lamivudin clearance-ében, nem valószínű, hogy az OCT1-gátlás útján történő gyógyszerkölcsonhatások klinikailag jelentősek lennének.

Bár a lamivudin *in vitro* a BCRP és a Pgp szubsztrátja, a lamivudin magas abszolút biohasznosulását tekintve (lásd 5.2 pont) ezen efflux transzporterek gátlása nem valószínű, hogy klinikailag jelentős hatást gyakorolna a lamivudin koncentrációira.

A dolutegravir és a lamivudin hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vivo a dolutegravir nem gyakorolt hatást a midazolámra, amely a CYP3A4 aktivitás egy tesztvegyülete. Az *in vivo* és/vagy *in vitro* adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek valamelyik jelentősebb enzim vagy transzporter (mint például a CYP3A4, CYP2C9 és Pgp) szubsztrátjai (további információért lásd az 5.2 pontot).

In vitro a dolutegravir gátolja az OCT2 és MATE1 renális transzportereket. *In vivo* a kreatinin clearance 10-14%-os (a szekréciós frakció OCT2- és MATE1-transzport függő) csökkenését figyelték meg betegeknél. *In vivo* a dolutegravir fokozhatja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től, illetve a MATE1-től (pl. metformin) (lásd 1. táblázat és 4.3 pont).

A dolutegravir *in vitro* gátolta az (OAT)1 és OAT3 renális felvevő szerves anion transzportereket. Az OAT-szubsztrát tenofovir *in vivo* farmakokinetikájára gyakorolt hatás hiánya alapján nem valószínű az OAT1 *in vivo* gátlása. Az OAT3 gátlását nem tanulmányozták *in vivo*. A dolutegravir megnövelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása az OAT3-tól függ.

In vitro a lamivudin gátolta az OCT1-t és OCT2-t, ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Egyes kiválasztott antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel fennálló igazolt és elméletileg várható kölcsönhatások az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra.

Kölcsönhatás táblázat

A dolutegravir, lamivudin és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlanságé „↔”, a koncentráció vs. idő görbe alatti területé „AUC”, míg a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C_{max}”). A táblázat nem tekinthető teljesnek, de reprezentatív a vizsgált gyógyszercsoportokra.

1. táblázat: Gyógyszer-kölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Antiretrovirális gyógyszerek		
<i>Non-nukleozid reverz transzkriptázgátlók</i>		
Etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül) / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin csökkentette a dolutegravir plazmakoncentrációját. A dolutegravir ajánlott adagja hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazása esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tableta, a hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Efavirenz/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott adagja efavirenzzel történő együttadás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tableta, az efavirenz egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).

Nevirapin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; hasonló expozíció csökkenés várható az indukció következtében, mint amit az efavirenzzel figyeltek meg.)	A dolutegravir ajánlott adagja nevirapinnal való együttadás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tableta, a nevirapin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Rilpivirin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Nukleozid típusú reverz transzkriptázgátlók (NRTI-k)</i>		
Tenofovir-dizoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Dózismódosítás nem szükséges, ha a Dovato-t tenofovirral, didanozinnal, sztavudinnal vagy zidovudinnal együtt adják.
Emtricitabin, didanozin, sztavudin, tenofovir, alafenamid, zidovudin	A kölcsönhatást nem vizsgálták	A Dovato emtricitabint tartalmazó gyógyszerekkel kombinációban történő alkalmazása nem ajánlott, mivel mind a lamivudin (a Dovato-ban), mind pedig az emtricitabin citidin-analógok (azaz intracelluláris interakciók kockázata áll fenn) (lásd 4.4 pont).
<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott adagja tipranavir/ritonavir kombinációval való együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tableta, a tipranavir/ritonavir egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Fozamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fozamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A fozamprenavir/ritonavir kombináció csökkenti a dolutegravir koncentrációját, de III. fázisú vizsgálatokban ez nem eredményezett csökkent hatásosságot. Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Egyéb antvirális gyógyszerek		
Boceprevir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (korábbi kontrollok)	Dózismódosítás nem szükséges.
Daklatazvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatazvir ↔	A daklatazvir nem változtatta meg a dolutegravir plazmakoncentrációját klinikailag jelentős mértékben. A dolutegravir nem változtatta meg a daklatazvir plazmakoncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges.
Lepidaszvir/ szofoszbuvir/ lamivudin (abakavirral)	lamivudin ↔ ledipaszbuvir ↔ szofoszbuvir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Szofoszbuvir/ velpataszvir/ dolutegravir	dolutegravir ↔ szofoszbuvir ↔ velpataszvir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Ribavirin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsonhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
Fertőzés elleni gyógyszerek		
Trimetoprim/ szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/ lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/ 300 mg egyszeri adag)	Lamivudin: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: AUC ↔ Szulfametoxazol: AUC ↔ (szerves kation transzporter gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Antimikobakteriális gyógyszerek		
Rifampicin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott adagja rifampicinnel való együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tableta, a rifampicin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Rifabutín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Antikonvulzív szerek		
Karbamazepin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	A dolutegravir ajánlott adagja, ezekkel a metabolizmust indukáló gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás esetén, naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tableta, az ezekkel a metabolizmust indukáló gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Fenobarbitál/ dolutegravir Fenitoin/ dolutegravir Oxkarbazepin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	

Antihisztaminok (hisztamin H2 receptor antagonisták)		
Ranitidin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
Cimetidin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
Citotoxikumok		
Kladribin/ lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges kölcsönhatását.	A Dovato és a kladribin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
Egyéb gyógyszerek		
<i>Szorbit</i>		
Szorbit oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat egyszeri adag Lamivudin: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C _{max} ↓ 28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, kerülendő a Dovato hosszú távú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozása.
<i>Savlekötők és étrendkiegészítők</i>		
Magnézium/ alumínium-tartalmú savlekötők/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Komplekképzés a polivalens ionokkal)	A magnézium/alumínium tartalmú savlekötők a Dovato-tól időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával utána vagy 6 órával előtte).

Kalciumpótló készítmények/ dolutegravir (éhgymorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplex-képzés a polivalens ionokkal)	- Étkezés közben bevehető egyidejűleg a Dovato és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó étrendkiegészítő vagy multivitamin készítmények. - Ha a Dovato éhgymorra kerül bevételre, az ilyen készítményeket legalább 2 órával a Dovato bevétele után vagy legalább 6 órával az előtt javasolt bevenni.
Vaspótló készítmények/ dolutegravir (éhgymorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplex-képzés a polivalens kationokkal)	A hivatkozott dolutegravir-expozíció csökkenéseket a dolutegravir és ezen készítmények éhgymorra történő bevételekor figyelték meg. Teli gyomor esetén a kalcium vagy vaspótlókkal történt egyidejű bevétel esetén az expozíció változását a táplálékhatás módosította, ennek hatására az expozíció hasonló volt, mint a dolutegravir éhgymorra történő bevételekor észlelt.
Multivitaminok (kalcium- vas- és magnézium-tartamúak)/ dolutegravir (éhgymorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Prednizon/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin/ dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ha naponta egyszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Ha naponta kétszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin adagjának csökkentése a Dovato-val történő együttes alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin adagjának csökkentését a Dovato-val történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának fokozódása miatt a metformin-koncentráció emelkedése következtében (lásd 4.4 pont).
<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Közönséges orbáncfű/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott adagja naponta kétszer 50 mg orbáncfűvel történő együttes alkalmazás esetén. Mivel a Dovato fix dózisu tableta, az orbáncfű egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg dolutegravir tablettát kell bevenni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).

<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és norgesztromin (NGMN)/dolutegravir	<p>A dolutegravir hatása: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1%</p> <p>A dolutegravir hatása: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%</p>	A dolutegravir nem gyakorolt farmakodinámiás hatást a luteinizáló hormonra (LH), a folliculus stimuláló hormonra (FSH) és a progeszteronra. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózismódosítása Dovato-val való együttes alkalmazás esetén.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A Dovato alkalmazása előtt a fogamzóképes nőknél terhességi tesztet kell végezni. A Dovato-t szedő fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

Terhesség

A két hatóanyaggal végzett együttes kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták terhes nők esetében.

Egy surveillance vizsgálatból származó előzetes adatok azt mutatták, hogy a fogamzáskor dolutegravirt szedő anyák magzatainál gyakrabban fordul elő velőcsőzáródási rendellenesség (0,9%), mint a dolutegravirt nem tartalmazó kezelésben részesült anyáknál (0,1%).

A velőcsőzáródási rendellenesség az átlagpopulációban 1000 élveszületésből 0,5–1 esetben fordul elő (0,05-0,1%). Mivel a velőcsőzáródási rendellenesség a magzati fejlődés első négy hetében fordul elő (amikor a neurális csövek záródnak), ez a potenciális kockázat azokat a nőket érinti, akik a dolutegravirt a fogamzás időpontjában és a terhesség korai szakaszában szedik. A velőcsőzáródási rendellenesség potenciális kockázata miatt a Dovato nem alkalmazható az első trimeszterben, kivéve, ha nincs más lehetőség.

A terhes nők második és harmadik trimeszteri dolutegravir-expozícióján alapuló több mint 1000 eredmény szerint nincs növekedett malformációs és magzat-/újszülött-károsodási kockázat. Azonban, mivel nem ismert az a mechanizmus, amellyel a dolutegravir befolyásolhatja az emberi terhességet, a második és harmadik trimeszterben való alkalmazás biztonságosságát nem lehet megerősíteni. A Dovato t a terhesség alatt csak akkor lehet alkalmazni, ha várható előny meghaladja a a magzatot érő potenciális kockázatot.

Az állatokon végzett, dolutegravirra vonatkozó reprodukzív toxikológiai vizsgálatok során nem mutattak ki fejlődési rendellenességet, ideértve a velőcsőzáródási rendellenességet is (lásd 5.3 pont). Állatokban kimutatták, hogy a dolutegravir áthatol a placentán.

A lamivudint szedő terhes nőkre vonatkozó nagy mennyiségű adat (több mint 3000, első trimeszterben történt expozíció utáni terhességi kimenetel) nem utal malformatív toxicitásra.

Állatkísérletek alapján a lamivudin gátolhatja a sejtek DNS replikációját (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Mitokondriális diszfunkció

A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális

károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy a dolutegravir kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert toxikológiai adatok a dolutegravir kiválasztódását igazolták az anyatejbe. Azoknál a szoptató patkányoknál, amelyek az ellés utáni 10. napon egyszeri *per os* 50 mg/ttkg adagot kaptak, a vérben mérthez viszonyítva a tejben általában nagyobb koncentrációban mutatták ki a dolutegravirt.

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján a lamivudin szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőinél nagyon alacsony (az anyai szérumszint kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a szoptatott csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. Nem állnak rendelkezésre adatok a lamivudin három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról.

A HIV-fertőzés átterjedésének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők semmilyen körülmények között ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir vagy a lamivudin férfiak, illetve nők termékenységére gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a dolutegravirnak vagy a lamivudinnal nincs hatása a hímek és a nőstények termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dovato-nak nincs vagy csak elhanyagolható mértékben van hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy szédülést és álmoságot jelentettek a dolutegravir alkalmazása során. A beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során szem előtt kell tartani a beteg klinikai állapotát és a Dovato mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás (3%), hasmenés (2%), hányinger (%) és álmatlanság (2%) voltak.

A dolutegravirral összefüggésben jelentett legsúlyosabb mellékhatás a túlérzékenységi reakció volt, amely magában foglalta a bőrkiütést és a súlyos, májat érintő mellékhatásokat (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó mellékhatások szervrendszerenként, szervenként és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva a 2. táblázatban. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

2. táblázat: A Dovato-val kapcsolatos mellékhatások táblázatos összefoglalása a Dovato-val és az egyes összetevőivel végzett klinikai vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	neutropenia, anaemia, thrombocytopenia
Nagyon ritka:	tiszta vörösvértest aplasia
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	túlérzékenység (lásd 4.4 pont), immunreaktívációs szindróma (lásd 4.4 pont)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon ritka:	tejsavas acidosis
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	
Common:	depresszió, szorongás, álmatlanság, szokatlan álmok
Nem gyakori:	öngyilkossági gondolatok*, öngyilkossági kísérlet*
	* különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel.
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás
Gyakori:	szédülés, álmoság
Nagyon ritka:	perifériás neuropathia, paraesthesia
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hányinger, hasmenés
Gyakori:	hányás, flatulencia, hasi fájdalmak/ diszkomfortérzés
Ritka:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Nem gyakori:	hepatitis
Ritka:	akut májelégtelenség ¹
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	bőrkiütés, pruritus, alopecia
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	arthralgia, izomelváltozások (beleértve a myalgiaát is)
Ritka:	rhabdomyolysis
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Gyakori:	fáradtság
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	

Gyakori:	a kreatinin-foszfokináz (CPK) szint emelkedése, az alanin-aminotranszferáz (ALT) és/vagy aszpartát-aminotranszferáz (AST) szint emelkedése
Ritka:	az amilázszint emelkedése
¹ Ezt a mellékhatást a dolutegravir egyéb antiretrovirális gyógyszerrel való kombinációs alkalmazására vonatkozó forgalomba hozatal utáni mellékhatás-figyelés során észlelték. A ritka gyakorisági kategória a forgalomba hozatal utáni jelentések alapján megállapított becült gyakoriság.	

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Változások a laboratóriumi biokémiai paramétereiben

Egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel való együttes alkalmazás esetén a dolutegravirt összefüggésbe hozták a kezelés első heteiben előforduló szérum-kreatininszint emelkedéssel. A szérum kreatininszint emelkedés a dolutegravir plusz lamivudin kezelés első négy hetében jelentkezett, és 48 héten át stabil maradt. Az összesített GEMINI vizsgálatokban 48 héttel a kezelés kezdete után a kiindulási értékhez képest 10,3 µmol/l átlagos változást (-36,3 µmol/l - 55,7 µmol/l tartomány) figyeltek meg. Ezek a változások a dolutegravir renális tubuláris kreatinin transzporterekre gyakorolt gátló hatásához köthetők. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak, mivel nem utalnak a glomerulus filtrációs ráta változására.

Hepatitis B vagy C társfertőzés

Az önálló dolutegravir hatóanyaggal végzett III. fázisú vizsgálatokba bevonhatók voltak hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegek, feltéve, hogy kiindulási máj biokémiai vizsgálati eredményeik nem haladták meg a normálérték felső határának (ULN) 5-szörösét. Összességében a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegek biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B vagy C társfertőzésben nem szenvedőknél megfigyelthez, bár az AST- és az ALT-rendellenességek aránya minden kezelési csoportban magasabb volt a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedők alcsoportjában. Egyes hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél a máj biokémiai paraméterek emelkedett értékeit figyelték meg a dolutegravir-kezelés kezdetén, összhangban az immun-rekonstitúciós szindrómával, különösen azoknál, akiknél abbahagyták a hepatitis B elleni kezelést (lásd 4.4 pont).

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális kezelés során a vérlipid- és vércukorszint megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Immun-rekonstitúciós szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekkel szemben gyulladáshoz vezető reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Nincsenek klinikai adatok a Dovato gyermekekre gyakorolt hatásairól. Az egyes összetevőket (12-17 éves) serdülőknél vizsgálták.

Korlátozott mennyiségű adat alapján a dolutegravir vagy lamivudin monokomponensű gyógyszert más antiretrovirális szerekkel együtt adva (12-17 éves) serdülőknél nem voltak további típusú mellékhatások azokon túl, amelyeket a felnőtt populációban észleltek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet
Postafiók 450
H-1372 Budapest
Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túladagolás

A felsorolt mellékhatásokon kívül nem lehetett kimutatni specifikus tüneteket vagy jeleket a dolutegravir vagy a lamivudin akut túladagolását követően.

A Dovato túladagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túladagolás fordul elő, a beteget megfelelő, rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni. Mivel a lamivudin dializálható, ezért túladagolás esetén folyamatos hemodialízist kell alkalmazni, bár erre vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a dolutegravir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC kód: J05AR25

Hatásmechanizmus

A dolutegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja és akadályozza a retrovírus dezoxiribonukleinsav (DNS) integráció száltranszfer lépését, amely nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

A lamivudin, a hatásért felelős lamivudin-5'-trifoszfát (TP, citidin-analóg) metabolitja által, gátolja a HIV-1 és HIV-2 replikációt a monofoszfát formának a vírus DNS láncába történő beépülésével, lezárva ezáltal a DNS láncot. A lamivudin-trifoszfát lényegesen kisebb affinitást mutat a gazdasejt DNS-polimerázaihoz.

Farmakodinámiás hatás

In vitro antivirális aktivitás

A dolutegravir és a lamivudin egyaránt gátolja a HIV laboratóriumi törzseinek és klinikai izolátumainak a replikációját számos sejt-típusban, így transzformált T sejt vonalakban, monocyta/macrophag vonalakban, valamint aktivált perifériás vér mononukleáris sejtek (PMBC) és monocyta/macrophagok primer kultúráiban. A vírusreplikáció 50%-os gátlásának eléréséhez (IC₅₀ – a maximális hatás felének eléréséhez szükséges koncentráció) szükséges gyógyszerkoncentráció a vírus illetve a gazdasejt típusa szerint változott.

A dolutegravir IC₅₀ értéke PBMC felhasználásával 0,5 nM volt különböző laboratóriumi törzsekben, MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7-2 nM között mozgott. Hasonló IC₅₀ értékeket észleltek klinikai izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC₅₀ átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02-2,14) volt. Az IC₅₀ átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09-0,61) volt.

A laboratóriumi HIV-1 törzsekkel szembeni medián vagy átlagos IC₅₀-érték 0,007-2,3 µM között volt a lamivudin esetében. A laboratóriumi HIV-2 (LAV2 és EHO) törzsekkel szembeni átlagos IC₅₀-érték 0,16-0,51 µM között volt a lamivudin esetében. A lamivudin esetében az IC₅₀-érték a HIV-1 altípusokkal (A-G) szemben 0,001-0,170 µM között, az O-csoporttal szemben 0,030-0,160 µM között és a HIV-2 izolátumokkal szemben 0,002-0,120 µM között volt a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben.

Harminchét, afrikai és ázsiai, kezeletlen betegből származó HIV-1 izolátumok (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; és C altípus vagy CRF_AC, n = 13) érzékenyek voltak a lamivudinra (< 3,0-szoros IC₅₀ változás). Antivirális kezelésben még nem részesült betegekből származó O-csoport izolátumok a lamivudin aktivitási vizsgálatban nagyon érzékenyek bizonyultak.

A humán szérum hatása

100%-os humán szérumban a dolutegravir esetében az átlagos fehérje aktivitás változásának mértéke 75-szörös volt, amely 0,064 µg/ml IC₉₀ értéket eredményezett. A lamivudin a terápiás tartományban lineáris farmakokinetikájú és plazmafehérje-kötődése alacsony (kevesebb mint 36%).

Rezisztencia

A Dovato integrázgátló gyógyszer csoporttal vagy lamivudinnal szembeni, dokumentált vagy feltételezhető rezisztencia hiányában javallott (lásd 4.1 pont). Az integráz gyógyszer csoporttal vagy az NRTI gyógyszer csoporttal szembeni *in vitro* rezisztenciával és keresztrezisztenciával kapcsolatban figyelembe kell venni a dolutegravir és lamivudin készítmények alkalmazási előírását.

A vizsgálat virológiai okok miatti abbahagyásának (virological withdrawal) kritériumait a GEMINI-1 (204861) és GEMINI-2 (205543) vizsgálat 48 hete során teljesítő hat beteg közül a dolutegravir plusz lamivudin csoportban, illetve négy beteg közül a dolutegravir plusz tenofovir-dizoproxil/emtricitabin FDC csoportban senkinél sem jelentkezett a kezelés során kialakuló integrázgátló- vagy NRTI gyógyszer csoport elleni rezisztencia.

IIb és III. fázisú vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt+2 NRTI-t (nukleozid reverz transzkriptáz gátlót) kapó betegeknél nem észlelték rezisztencia kialakulását az integrázgátló gyógyszer csoporttal vagy az NRTI gyógyszer csoporttal szemben (n = 1118, 48-96 hetes követési idő).

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A dolutegravir esetében nem tapasztaltak releváns hatásokat a QTc-szakaszra a klinikai adagot kb. háromszorosan meghaladó adagoknál. Hasonló vizsgálatot a lamivudinnal nem végeztek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Dovato hatásosságát két azonos, 148 hét időtartamú, III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos, non-inferioritási kontroll vizsgálat, a GEMINI-1 (204861) és a GEMINI-2 (205543) támasztja alá. Összesen 1433 HIV-1 fertőzött, antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült felnőtt beteg részesült kezelésben ezekben a vizsgálatokban. Olyan betegeket válogattak be, akiknél a plazma HIV-1 RNS szűrővizsgálat 1000 kópia/ml és ≤500 000 kópia/ml közötti értéket mutatott. A betegeket vagy a naponta egyszer 50 mg dolutegravirt plusz 300 mg lamivudint tartalmazó két gyógyszeres adagolási séma szerint kezelt, vagy a naponta egyszer 50 mg dolutegravirt plusz 245/200 mg tenofovir-dizoproxil/emtricitabin kombinációt kapó betegcsoportba randomizálták. Az elsődleges hatásossági végpont mindkét GEMINI vizsgálatban a 48-dik héten < 50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékkel rendelkező betegek aránya volt (Snapshot algoritmus az ITT-E populációra). A kettős vak elrendezésű kezelés a 96-dik hétig folytatódik, amit egy nyílt elrendezésű kezelés követ a 148-dik hétig.

A kiindulási időpontban, az összesített elemzésben a betegek életkorának medián értéke 33 év, a nők aránya 15%, a fehérbőrű betegeké 68%, a CDC 3. stádiumú (AIDS) betegeké 9%, a

> 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS értékkel rendelkezőké 20% és a <200 sejt/mm³ CD4+ sejtszámú betegeké 8% volt; ezek a jellemzők hasonlóak voltak az egyes vizsgálatok és kezelési karok vonatkozásában.

A GEMINI-1 és GEMINI-2 vizsgálatokban, a 48. héten a dolutegravir plusz lamivudin kezelés non-inferioritást mutatott a dolutegravir plusz tenofovir-disoproxil/emtricitabin FDC kezeléssel szemben. Ezt az összesített elemzés adatai is alátámasztották, amelyek a 3. táblázatban láthatók.

3. táblázat A randomizált kezelés virológiai kimenetelei a 48. héten (Snapshot algoritmus)

	GEMINI-1 és GEMINI-2 összesített elemzés*	
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	91%	93%
Kezelési különbség[†] (95%-os konfidencia intervallum)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Virológiai válasz hiánya	3%	2%
<u>Okok</u>		
Adatok az ablak tartományban és ≥ 50 kópia/ml	1%	< 1%
A vizsgálat abbahagyása a hatásosság hiánya miatt	< 1%	< 1%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okokból és ≥ 50 kópia/ml	< 1%	< 1%
Változás az ART-ben	< 1%	< 1%
Nincs virológiai adat a 48 hetes időszakban	6%	5%
<u>Okok</u>		
A vizsgálat abbahagyása mellékhatás vagy halálozás miatt	1%	2%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okokból	4%	3%
Hiányzó adatok az ablaktartományban de a vizsgálatban maradvá	< 1%	0%
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml, kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban		
	n/N (%)	n/N (%)
Kiindulási vírusterhelés (kópia/ml)		
$\leq 100\ 000$	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
$> 100\ 000$	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
Kiindulási CD4+-szám (sejt/mm³)		
≤ 200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
> 200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Nem		
Férfi	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Nő	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Rassza		
Fehérbőrű	447 / 480 (93%)	471 / 497 (95%)
Afro-amerikai/afrikai származású/egyéb	208 / 236 (88%)	198 / 220 (90%)
Életkor (év)		
< 50	597 / 651 (92%)	597 / 637 (94%)
≥ 50	58 / 65 (89%)	72 / 80 (90%)

* Az összesített elemzés eredményei összhangban állnak az egyes vizsgálatokéval, amelyekben teljesült az elsődleges végpont (a < 50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékkel rendelkezők arányában a 48-dik héten kimutatott különbség a Snapshot algoritmus alapján a dolutegravir plusz lamivudin versus dolutegravir plusz tenofovir-dizoproxil/emtricitabin FDC kezelés között). A korrigált különbség 10%-os előre meghatározott non-inferioritási határérték mellett a GEMINI-1 vizsgálatban -2,6 (95%-os CI: -6,7; 1,5), míg a GEMINI-2 vizsgálatban -0,7 (95% CI: -4,3; 2,9) volt.

† A CMH szerint stratifikált elemzés alapján, az alábbi kiindulási stratifikációs faktorokkal korrigálva: plazma HIV-1 RNS ($\leq 100\ 000$ kópia/ml vs. $> 100\ 000$ kópia/ml) és CD4+ sejtszám (≤ 200 sejt/mm³ vs. > 200 sejt/mm³). Az összesített elemzés szintén stratifikálva volt vizsgálatonként. Az értékelés 10%-os non-inferioritási határérték alkalmazásával történt.

N = Betegszám az egyes kezelési csoportokban

Gyermekek és serdülők

A Dovato-t, illetve a dolutegravir plusz lamivudin kettős kombinációt (külön gyógyszerekben alkalmazva) nem tanulmányozták gyermekeknél vagy serdülőknél.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Dovato vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a HIV fertőzés kezelésében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Éhgyomorra alkalmazva a C_{max} vonatkozásában a dolutegravirra bioegyenértékűséget mutattak ki a Dovato, valamint az 50 mg dolutegravir és 300 mg lamivudin egyidejű alkalmazásának összehasonlítása során. A dolutegravir AUC_{0-t} 16%-kal volt magasabb a Dovato esetében az 50 mg dolutegravir és 300 mg lamivudin egyidejű alkalmazásához képest. Ezt az emelkedett értéket nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Éhgyomorra alkalmazva az AUC vonatkozásában a lamivudinra bioegyenértékűséget mutattak ki a Dovato, valamint a 300 mg lamivudin és 50 mg dolutegravir egyidejű alkalmazásának összehasonlítása során. A lamivudin C_{max} 32%-kal volt magasabb a Dovato esetében a 300 mg lamivudin és 50 mg dolutegravir egyidejű alkalmazásához képest. Ezt az emelkedett értéket nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Felszívódás

A dolutegravir és a lamivudin *per os* alkalmazást követően gyorsan felszívódik. A dolutegravir abszolút biohasznosulását nem állapították meg. A *per os* lamivudin abszolút biohasznosulása felnőttekben kb. 80-85%-os. A Dovato esetében a maximális plazma-koncentráció kialakulásáig terjedő időtartam (t_{max}) medián értéke éhgyomorra történő alkalmazás esetén a dolutegravirra 2,5 óra, míg a lamivudinra 1,0 óra volt.

A dolutegravir expozíció általában hasonló volt az egészséges személyek és a HIV-1 fertőzöttek esetében. HIV-1 fertőzött felnőtteknél naponta egyszer adott 50 mg dolutegravir bevitelét követően a dinamikus egyensúlyi állapotú (steady state) farmakokinetikai paraméterek (mértani átlag [%CV]) populáció farmakokinetikai analízisekben az alábbiak voltak: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ és $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. A napi egyszeri 300 mg lamivudin 7 napon át tartó ismételt orális adagolását követően a C_{max} dinamikus egyensúlyi állapotú átlagértéke (CV) 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%), míg az $AUC_{(0-24)}$ átlagértéke (CV) 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%) volt.

A dolutegravir plazma $AUC_{(0-\infty)}$ és C_{max} értéke egy darab Dovato tablettá nagy zsírtartalmú étel fogyasztásával egyidejűleg történő bevétele esetén az éhomi állapothoz képest 33%-kal, illetve 21%-kal volt magasabb, illetve a lamivudin C_{max} értéke 30%-kal volt alacsonyabb. A lamivudin $AUC_{(0-\infty)}$ értékre nem volt hatással a nagy zsírtartalmú étel. Ezek az eltérések klinikailag nem jelentősek. A Dovato bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Eloszlás

A dolutegravir látszólagos megoszlási térfogata (V_d/F) 17-20 l. Lamivudinnal végzett intravénás vizsgálatok azt mutatták, hogy a megoszlási térfogat átlagértéke 1,3 l/kg.

In vitro adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (>99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A dolutegravir plazmafehérje-kötődése független a dolutegravir-koncentrációtól. A hatóanyagból származó teljes radioaktivitás vér-plazma koncentráció aránya 0,441-0,535, amely a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejtjes elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérum albuminszint (< 35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél észlelték. A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris és *in vitro* a plazmafehérjékhez korlátozott mértékben kötődik (< 16%-36% a szérum albuminhoz).

A dolutegravir és a lamivudin bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Tizenhárom, korábban nem kezelt, stabil dolutegravir+abakavir/lamivudin terápiát kapó betegnél a dolutegravir koncentrációja a CSF-ben 18 ng/ml volt (összevethető a fehérjéhez nem kötött plazmakoncentrációval és magasabb

mint az IC₅₀). A lamivudin átlagos CSF/szérumszint aránya 2-4 órával a *per os* bevétel követően kb. 12% volt. A lamivudin központi idegrendszerbe történő penetrációjának valós mértéke és annak összefüggése a klinikai hatásokkal nem ismert.

A dolutegravir megjelenik a női és a férfi nemi szervekben. A cervicovaginalis folyadékban, a méhnyak és a hüvely szövetében az AUC a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaérték 6-10%-át éri el. Az AUC az ondóban 7%-a, a végbélszövetben pedig 17%-a volt a dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmaértéknek.

Biotranszformáció

A dolutegravir elsődlegesen az UGT1A1-en metabolizálódik, a CYP3A enzim csekély közreműködésével (humán tömeg-egyensúly vizsgálatban a teljes beadott adag 9,7%-a). A dolutegravir a fő keringő vegyület a plazmában; a változatlan hatóanyag renális eliminációja csekély (az adag <1%-a). A teljes *per os* adag 53%-a változatlan formában választódik ki a széklettel. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy részlegesen a nem felszívódott hatóanyagból származik-e, vagy az epével ürülő glükuronid-konjugátumból, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A teljes *per os* adag 32%-a választódik ki a vizelettel, amelyben megtalálható a dolutegravir éter-glükuronidja (a teljes adag 18,9%-a), az N-dealkilezett metabolit (a teljes adag 3,6%-a) és a benzil-szénatom oxidációja útján keletkező metabolit (a teljes dózis 3,0%-a).

A lamivudin eliminációjában a metabolizmus csak kisebb szerepet játszik. A lamivudin túlnyomórészt a veséken keresztül, változatlan formában ürül. A metabolikus gyógyszerkölcsonhatások valószínűsége a kismértékű májmetabolizmus (5-10%) miatt kicsi.

Gyógyszerkölcsonhatások

In vitro a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P₄₅₀ enzimeken, az UGT1A1-en, illetve UGT2B7-en, illetve a Pgp-transzporterek, BCRP-en, BSEP-en, szerves anion-transzportáló polipeptid (OATP) 1B1-en, OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, multidrug-rezisztencia asszociált fehérje 2-n (MRP2) vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást (IC₅₀>50 µM) mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, vagy a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

In vitro a dolutegravir nem volt szubsztrátja a humán OATP 1B1-nek, OATP 1B3-nak és OCT 1-nek.

In vitro a lamivudin nem gátolta és nem is indukálta a CYP enzimeket (pl. a CYP3A4-et, a CYP2C9-et vagy a CYP2D6-ot), és nem vagy csak gyengén gátolta az OATP1B1-et, OAT1B3-at, OCT3-at, BCRP-t, Pgp-t, MATE1-et, illetve a MATE2-K-t. Következésképpen nem várható, hogy a lamivudin befolyásolja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek a szubsztrátjai.

A lamivudint a CYP enzimek nem metabolizálják jelentős mértékben.

Elimináció

A dolutegravir terminális felezési ideje kb. 14 óra. A látszólagos *per os* clearance (CL/F) értéke populáció-farmakokinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegeknél kb. 1 l/óra.

A lamivudin esetében 18-19 órás eliminációs felezési időt észleltek. A napi egyszeri 300 mg lamivudint szedő betegeknél a lamivudin-TP intracelluláris terminális félféletideje 16-19 óra volt. Az átlagos szisztémás lamivudin clearance kb. 0,32 l/óra/ ttkg, döntően renális clearance-szel (> 70%), a szerves kationtranszport rendszeren keresztül. Vesekárosodott betegeken végzett vizsgálatok szerint a veseműködés zavara befolyásolja a lamivudin eliminációját. Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin clearance < 50 ml/perc, csökkenteni kell az adagot (lásd 4.2 pont).

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egy randomizált, dóziskereső vizsgálatban (ING111521) dolutegravir monoterápiával kezelt HIV-1-fertőzött vizsgálati alanyoknál gyors és dóziszfüggő antivirális aktivitást igazoltak; a HIV-1 RNS átlagos csökkenése 2,5 log₁₀ volt a 11. napon, 50 mg-os adagnál. Ez az antivirális terápiás válasz az 50 mg-os adagot szedő csoportban az utolsó adag bevétele után 3-4 napig fennmaradt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A dolutegravir farmakokinetikája 10, antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzésben szenvedő (12-17 éves) serdülőnél azt mutatta, hogy a naponta egyszeri 50 mg dolutegravir adag olyan dolutegravir expozíciót eredményez, amely hasonló azon felnőttekéhez, akik szintén naponta egyszer 50 mg dolutegravirt kaptak.

Korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre adatok napi 300 mg lamivudint szedő serdülőkről. A farmakokinetikai jellemzők hasonlóak azokhoz, mint amiket felnőtteknél tapasztaltak.

Idősek

A dolutegravir populáció-farmakokinetikai analízise HIV-1-fertőzött felnőttek adatait felhasználva azt mutatta, hogy az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra.

Dolutegravirral és lamivudinnal kapcsolatos farmakokinetikai adatok > 65 éves betegeknek korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás

A dolutegravirról és a lamivudinról külön-külön állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

A változatlan hatóanyag renális clearance-e kis jelentőségű eliminációs utat képvisel a dolutegravir esetében. Egy vizsgálatban a dolutegravir farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeken (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) tanulmányozták. Nem észleltek klinikailag fontos farmakokinetikai különbségeket a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) és a meghatározott jellemzőkkel rendelkező egészséges önkéntesek között. A dolutegravirt nem vizsgálták dializált betegeknél, bár nem várható különbségek az expozícióban.

Lamivudinnal végzett vizsgálatok szerint a plazmakoncentráció (AUC) emelkedik a veseműködési zavarban szenvedő betegeknél, a csökkent clearance miatt.

A lamivudin adatai alapján a Dovato alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance értéke kisebb mint 50 ml/perc.

Májkárosodás

A dolutegravirról és a lamivudinról külön-külön állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

A dolutegravirt elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy vizsgálatban egyszeri 50 mg dolutegravirt adtak 8 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh B stádium) betegnek és 8, tulajdonságaikban hasonló egészséges kontroll-személynek. Míg a dolutegravir plazma összkoncentráció hasonló volt, a plazmafehérjéhez nem kötött dolutegravir-expozícióban 1,5-2-szeres emelkedést figyeltek meg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A súlyos májkárosodásnak a dolutegravir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tanulmányozták.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek adatai alapján a lamivudin farmakokinetikáját a májműködés zavara nem befolyásolja szignifikánsan.

A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusa

Nincs bizonyíték arra, hogy a gyógyszer-metabolizáló enzimek gyakori polimorfizmusai klinikailag jelentős mértékben változtatnák meg a dolutegravir farmakokinetikáját. Egy meta-analízisben, amelyben klinikai vizsgálatokban egészséges személyektől gyűjtött farmakogenomikai mintákat használtak fel, az UGT1A1 genotípusú (n = 7), dolutegravirt lassan metabolizáló személyeknél a dolutegravir clearance értéke 32%-kal volt alacsonyabb, AUC értéke pedig 46%-kal magasabb mint a normális metabolizmussal kapcsolatos UGT1A1 genotípusú személyeknél (n = 41).

Nem

Azokban a populáció-farmakokinetikai elemzésekben, amelyekben a dolutegravirt, illetve a lamivudint más antiretrovirális szerekkel kombinációban felnőtteknél alkalmazó klinikai vizsgálatokból származó összesített farmakokinetikai adatokat használták fel, nem észlelték a nemnek klinikailag releváns hatását a dolutegravir, illetve lamivudin expozícióra. Nincs bizonyíték arra, hogy a dolutegravir, illetve a lamivudin dózisának módosítására lenne szükség a nemnek a farmakokinetikai paraméterekre gyakorolt hatása alapján.

Rassz

Azokban a populáció-farmakokinetikai elemzésekben, amelyekben a dolutegravirt más antiretrovirális szerekkel kombinálva felnőtteknél alkalmazó klinikai vizsgálatokból származó összesített farmakokinetikai adatokat használták fel, nem észlelték a rassz klinikailag releváns hatását a dolutegravir expozícióra. A dolutegravir farmakokinetikája japán betegeknek történt egyszeri *per os* alkalmazás után hasonló volt a nyugati (amerikai) betegekben megfigyelt paraméterekhez. Nincs bizonyíték arra, hogy a dolutegravir vagy a lamivudin dózisának módosítására lenne szükség a rassznak a farmakokinetikai paraméterekre gyakorolt hatása alapján.

Hepatitis B vagy C társfertőzés

Populáció-farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a hepatitis C-nek nincs klinikailag releváns hatása a dolutegravir expozícióra. Korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre a hepatitis B társfertőzésben szenvedő betegekről (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir és lamivudin kombinációjának állatokra gyakorolt hatásáról.

Karcinogenitás és mutagenitás

A dolutegravir nem volt mutagén vagy klasztogén baktériumokban és emlős sejtenyészetekben *in vitro* vizsgálatokban, valamint egy *in vivo* emlős mikronukleusz vizsgálatban. Bakteriális teszteken a lamivudin nem volt mutagén, de összhangban más nukleozid-analógokkal, gátolja a sejt DNS replikációját *in vitro* emlős tesztekben, így egér lymphoma tesztben is. Két, lamivudinnal végzett *in vivo* patkány mikronukleusz teszt eredményei negatívak voltak. A lamivudin nem mutatott genotoxikus hatást az *in vivo* vizsgálatok során.

A dolutegravir és a lamivudin kombinációjának karcinogén potenciálját nem vizsgálták. A dolutegravir hosszú távú vizsgálatokban egerekben és patkányokban nem volt karcinogén. Patkányokon és egereken végzett hosszú távú *per os* karcinogenitási vizsgálatokban a lamivudin nem mutatott semmilyen karcinogén potenciált.

Reprodukciós toxikológiai vizsgálatok

Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a dolutegravir és a lamivudin átjut a placentán.

A dolutegravir vemhes patkányoknak legfeljebb 1000 mg/kg napi adagokban, a gestatio 6-17. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő anyai toxicitást, fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az éhomi egyszeri adagot követő AUC alapján az 50 mg humán klinikai expozíció 37,2-szerese). A

dolutegravir vemhes nyulaknak legfeljebb 1000 mg/kg napi adagokban, a gestatio 6-18. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az éhomi egyszeri adagot követő AUC alapján az 50 mg-os humán klinikai expozíció 0,55-szorosa). Nyulakban anyai toxicitást (csökkent táplálékfelvételt, a székletürítés/vizeletürítés hiányát vagy csekély voltát, gyenge testtömeg-gyarapodást) figyeltek meg 1000 mg/kg adagnál (az éhomi egyszeri adagot követő AUC alapján az 50 mg-os humán klinikai expozíció 0,55-szorosa).

A lamivudin az állatkísérletekben nem volt teratogén, de nyulakban viszonylag alacsony, a humán expozícióhoz hasonló szisztémás expozícióknál a korai embrionális halálozás növekedését tapasztalták. Hasonló hatás patkányokban még nagyon magas szisztémás expozíciónál sem volt tapasztalható.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban a dolutegravir és a lamivudin nem befolyásolta sem a hímek, sem a nőstények termékenységét.

Toxicitás ismételt adagolás esetén

A dolutegravir nagy adagjaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt adagolásos *per os* toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig terjedő időtartamban) és majmokon (38 hétig terjedő időtartamban) tanulmányozták. A dolutegravir primer hatása a gastrointestinalis intolerancia vagy irritáció volt patkányokban és majmokban olyan adagoknál, amelyek az éhomi egyszeri adagot követő AUC alapján számítva az 50 mg-os humán klinikai expozíció patkányokban kb. 28,5-szeresét, míg majmokban 1,1-szeresét tették ki. Mivel a gastrointestinalis (GI) intoleranciát a hatóanyag helyi alkalmazásának tulajdonítják, a mg/kg vagy a mg/m² mértékegység a megfelelő biztonságossági jellemző e toxicitás jellemzésére. A GI intolerancia majmoknál a humán mg/kg ekvivalens adag 30-szorosánál (50 kg-os testtömegű emberhez viszonyítva) és az 50 mg-os klinikai napi összadagra számított humán mg/m² ekvivalens adag 11-szeresénél fordult elő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
nátrium-keményítő-glikolát
magnézium-sztearát
mannit (E421)
povidon (K29/32)
nátrium-sztearil-fumarát

Tabletta bevonat

hipromellóz (E464)
makrogol
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén gyermekbiztos kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófóliával lezárt átlátszatlan, fehér HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály. Csomagolásonként egy tartály, 30 filmtablettával.

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 × 30) filmtabletta.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019. július 1.

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.