

**DOVATO (dolutegravir 50 mg / lamivudine 300 mg)
EU and DE Summary of Product Characteristics (SmPC)**

ANNEX I

Contents

European Medicines Agency (EMA) SmPC

1.1 DOVATO 50 mg/300 mg Tablets.....2

Fachinformation – German SmPC

2.1 DOVATO 50 mg/300 mg Filmtabletten.....26

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Dovato 50 mg/300 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir and 300 mg lamivudine.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Oval, biconvex, white, film coated tablet, approximately 18.5 x 9.5 mm, debossed with “SV 137” on one face.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

Dovato should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults and adolescents (above 12 years of age weighing at least 40 kg).

The recommended dose of Dovato in adults and adolescents is one 50 mg/300 mg tablet once daily.

Dose adjustments

A separate preparation of dolutegravir is available where a dose adjustment is indicated due to drug-drug interactions (e.g. rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John’s wort, etravirine (without boosted protease inhibitors), efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir, see sections 4.4 and 4.5). In these cases the physician should refer to the individual product information for dolutegravir.

Missed doses

If the patient misses a dose of Dovato, the patient should take Dovato as soon as possible, providing the next dose is not due within 4 hours. If the next dose is due within 4 hours, the patient should not take the missed dose and simply resume the usual dosing schedule.

Elderly

There are limited data available on the use of Dovato in patients aged 65 years and over. No dose adjustment is necessary (see section 5.2).

Renal impairment

Dovato is not recommended for use in patients with a creatinine clearance < 50 mL/min (see section 5.2). No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment.

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh grade A or B). No data are available in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh grade C); therefore Dovato should be used with caution in these patients (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of Dovato in children aged less than 12 years or weighing less than 40 kg have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

Dovato can be taken with or without food (see section 5.2).

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Co-administration with medicinal products with narrow therapeutic windows, that are substrates of organic cation transporter (OCT) 2, including but not limited to fampridine (also known as dalfampridine; see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Transmission of HIV

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported with dolutegravir, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions. Dovato and other suspect medicinal products should be discontinued immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by raised liver enzymes, fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, eosinophilia, angioedema). Clinical status including liver aminotransferases and bilirubin should be monitored. Delay in stopping treatment with Dovato or other suspect active substances after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening allergic reaction.

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and life style. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. For monitoring of blood lipids and glucose reference is made to established HIV treatment guidelines. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Liver disease

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

Dovato includes lamivudine, which is active against hepatitis B. Dolutegravir lacks such activity. Lamivudine monotherapy is generally not considered an adequate treatment for hepatitis B, since the risk for hepatitis B resistance development is high. If Dovato is used in patients co-infected with hepatitis B an additional antiviral is therefore generally needed. Reference should be made to treatment guidelines.

If Dovato is discontinued in patients co-infected with hepatitis B virus, periodic monitoring of both liver function tests and markers of HBV replication is recommended, as withdrawal of lamivudine may result in an acute exacerbation of hepatitis.

Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy, and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are *Cytomegalovirus retinitis*, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (often referred to as PCP). Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

Liver chemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some hepatitis B and/or C co-infected patients at the start of dolutegravir therapy. Monitoring of liver chemistries is recommended in patients with hepatitis B and/or C co-infection. (See 'Liver disease' earlier in this section and also see section 4.8).

Mitochondrial dysfunction following exposure *in utero*

Nucleoside and nucleotide analogues may impact mitochondrial function to a variable degree, which is most pronounced with stavudine, didanosine and zidovudine. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues, these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse reactions reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia), and metabolic disorders (hyperlactatemia, hyperlipasemia). These reactions have often been transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether such neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. These findings should be considered for any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, who presents with severe clinical findings of unknown aetiology, particularly neurologic findings. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, biphosphonates, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Opportunistic infections

Patients should be advised that dolutegravir, lamivudine or any other antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore, patients should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of these associated HIV diseases.

Drug interactions

The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (without boosted protease inhibitors), efavirenz, nevirapine, or tipranavir/ritonavir (see section 4.5).

Dovato should not be co-administered with polyvalent cation-containing antacids. Polyvalent cation-containing antacids are recommended to be taken 2 hours after or 6 hours before Dovato (see section 4.5).

When taken with food, Dovato and supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can be taken at the same time. If Dovato is administered under fasting conditions, supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium are recommended to be taken 2 hours after or 6 hours before Dovato (see section 4.5).

Dolutegravir increased metformin concentrations. A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of Dovato with metformin, to maintain glycaemic control (see section 4.5). Metformin is eliminated renally and, therefore, it is of importance to monitor renal function when co-treated with Dovato. This combination may increase the risk for lactic acidosis in patients with moderate renal impairment (stage 3a creatinine clearance 45– 59 mL/min) and a cautious approach is recommended. Reduction of the metformin dose should be highly considered.

The combination of Dovato with cladribine is not recommended (see section 4.5).

Dovato should not be taken with any other medicinal product containing dolutegravir, lamivudine or emtricitabine, except where a dose adjustment of dolutegravir is indicated due to drug-drug interactions (see section 4.5).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction studies have been conducted using Dovato. Dovato contains dolutegravir and lamivudine, therefore any interactions identified for these individually are relevant to Dovato. No clinically significant drug interactions are expected between dolutegravir and lamivudine.

Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of dolutegravir and lamivudine

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp), and breast cancer resistance protein (BCRP). Co-administration of Dovato and other medicinal products that inhibit UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, and/or P-gp may, therefore, increase dolutegravir plasma concentration. Medicinal products that induce those enzymes or transporters may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir.

The absorption of dolutegravir is reduced by certain metal cation-containing anti-acid substances and supplements (see Table 1).

Lamivudine is cleared renally. Active renal secretion of lamivudine in the urine is mediated through the OCT2 and multidrug and toxin extrusion transporters (MATE1 and MATE2-K). Trimethoprim (an inhibitor

of these transporters) has been shown to increase lamivudine plasma concentrations, however the resulting increase was not clinically significant (see Table 1). Dolutegravir is an OCT2 and MATE1 inhibitor; however, lamivudine concentrations were similar with or without co-administration of dolutegravir based on a cross study analysis, indicating that dolutegravir has no relevant effect on lamivudine exposure *in vivo*. Lamivudine is also substrate of the hepatic uptake transporter OCT1. As hepatic elimination plays a minor role in the clearance of lamivudine, drug interactions due to inhibition of OCT1 are unlikely to be of clinical significance.

Although lamivudine is a substrate of BCRP and P-gp *in vitro*, given its high absolute bioavailability, (see section 5.2), inhibitors of these efflux transporters are unlikely to result in a clinically relevant impact on lamivudine concentrations.

Effect of dolutegravir and lamivudine on the pharmacokinetics of other medicinal products

In vivo, dolutegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe. Based on *in vivo* and/or *in vitro* data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of any major enzyme or transporter such as CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (for more information see section 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal transporters OCT2 and MATE1. *In vivo*, a 10-14% decrease of creatinine clearance (secretory fraction is dependent on OCT2 and MATE1 transport) was observed in patients. *In vivo*, dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OCT2 and/or MATE1 (e.g. fampridine [also known as dalfampridine], metformin) (see Table 1 and section 4.3).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal uptake organic anion transporters (OAT)1 and OAT3. Based on the lack of effect on the *in vivo* pharmacokinetics of the OAT substrate tenofovir, *in vivo* inhibition of OAT1 is unlikely. Inhibition of OAT3 has not been studied *in vivo*. Dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OAT3.

In vitro, lamivudine was an inhibitor of OCT1 and OCT2; the clinical consequences are not known.

Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in Table 1.

Interaction table

Interactions between dolutegravir, lamivudine and co-administered medical products are listed in Table 1 (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”, area under the concentration versus time curve as “AUC”, maximum observed concentration as “C_{max}”, concentration at end of dosing interval as “C_τ”). The table should not be considered exhaustive but is representative of the classes studied.

Table 1: Drug Interactions

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration
Antiretroviral medicinal products		
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i>		
Etravirine without boosted protease inhibitors / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirine ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Etravirine without boosted protease inhibitors decreased plasma dolutegravir concentration. The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily for patients taking etravirine without boosted protease inhibitors. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be

		administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the etravirine without boosted protease inhibitor co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	No dose adjustment is necessary.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (historical controls) (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with efavirenz. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the efavirenz co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Nevirapine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with nevirapine. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the nevirapine co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Rilpivirine/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)</i>		
Tenofovir disoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8%	No dose adjustment is necessary when Dovato is combined with tenofovir, didanosine, stavudine or zidovudine.

Emtricitabine, didanosine, stavudine, tenofovir alafenamide, zidovudine	Tenofovir ↔ Interaction not studied	Dovato is not recommended for use in combination with emtricitabine containing products, since both lamivudine (in Dovato) and emtricitabine are cytidine analogues (i.e. risk for intracellular interactions), see section 4.4.
<i>Protease inhibitors</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	No dose adjustment is necessary.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co administered with tipranavir/ritonavir. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the tipranavir/ritonavir co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Fosamprenavir/ritonavir decreases dolutegravir concentrations, but based on limited data, did not result in decreased efficacy in Phase III studies. No dose adjustment is necessary.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22%	No dose adjustment is necessary.

	C_{max} ↓ 11% $C\tau$ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	
Other antiviral active substances		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% $C\tau$ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir did not change dolutegravir plasma concentration to a clinically relevant extent. Dolutegravir did not change daclatasvir plasma concentration. No dose adjustment is necessary.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudine (with abacavir)	Lamivudine ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	No dosage adjustment necessary.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	No dosage adjustment necessary.
Ribavirin	Interaction not studied. Clinically significant interaction unlikely.	No dosage adjustment necessary.
Anti-infective products		
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg once daily for 5 days/300 mg single dose)	Lamivudine: AUC ↑ 43% C_{max} ↑ 7% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazole: AUC ↔ (organic cation transporter inhibition)	No dosage adjustment necessary.
Antimycobacterials		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% $C\tau$ ↓ 72% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the rifampicin co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Rifabutin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% $C\tau$ ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.

Anticonvulsants		
Carbamazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with these metabolic inducers. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the co-administration with these metabolic inducers (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with carbamazepine is expected).	
Antihistamines (histamine H2 receptor antagonists)		
Ranitidine	Interaction not studied. Clinically significant interaction unlikely.	No dosage adjustment necessary.
Cimetidine	Interaction not studied. Clinically significant interaction unlikely.	No dosage adjustment necessary.
Cytotoxics		
Cladribine/Lamivudine	Interaction not studied. <i>In vitro</i> lamivudine inhibits the intracellular phosphorylation of cladribine leading to a potential risk of cladribine loss of efficacy in case of combination in the clinical setting. Some clinical findings also support a possible interaction between lamivudine and cladribine.	Concomitant use of Dovato with cladribine is not recommended (see section 4.4).
Miscellaneous		
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitol solution (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/Lamivudine	Single dose lamivudine oral solution 300 mg. Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	When possible, avoid chronic coadministration of Dovato with medicinal products containing sorbitol or other osmotic acting poly-alcohols or monosaccharide alcohols (eg: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Consider more frequent monitoring of HIV-1 viral load when chronic coadministration cannot be avoided.
<i>Potassium channel blockers</i>		
Fampridine (also known as dalfampridine)/Dolutegravir	Fampridine ↑	Co-administration of dolutegravir has the potential to cause seizures due to increased fampridine plasma concentration via inhibition of OCT2

		transporter; co-administration has not been studied. Fampridine co-administration with Dovato is contraindicated (see section 4.3).
<i>Antacids and supplements</i>		
Magnesium/ aluminium-containing antacids/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium/ aluminium-containing antacids should be taken well separated in time from the administration of Dovato (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements/Dolutegravir (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Complex binding to polyvalent ions)	- When taken with food, Dovato and supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can be taken at the same time. - If Dovato is taken in a fasted state, such supplements should be taken a minimum 2 hours after or 6 hours before the intake of Dovato.
Iron supplements/Dolutegravir (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	The stated reductions in dolutegravir exposure were observed with the intake of dolutegravir and these supplements during fasted conditions. In fed state, the changes in exposure following intake together with calcium or iron supplements were modified by the food effect, resulting in an exposure similar to that obtained with dolutegravir administered in the fasted state.
Multivitamins (containing calcium, iron and magnesium) /Dolutegravir (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	
<i>Proton pump inhibitors</i>		
Omeprazole	Dolutegravir ↔	No dosage adjustment necessary.
<i>Corticosteroids</i>		
Prednisone/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
<i>Antidiabetics</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ When co-administered with dolutegravir 50 mg QD: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% When co-administered with dolutegravir 50 mg BID: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping coadministration of Dovato with metformin, to maintain glycaemic control. In patients with moderate renal impairment a dose adjustment of metformin should be considered when coadministered with Dovato, because of the increased risk for lactic acidosis in patients with moderate renal impairment due to increased metformin concentration (section 4.4).
<i>Herbal products</i>		

St. John's wort/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a similar reduction in exposure as observed with carbamazepine is expected).	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with St. John's wort. As Dovato is a fixed-dose tablet, an additional 50 mg tablet of dolutegravir should be administered, approximately 12 hours after Dovato for the duration of the St. John's wort co-administration (a separate formulation of dolutegravir is available for this dose adjustment, see section 4.2).
<i>Oral contraceptives</i>		
Ethinyl estradiol (EE) and Norgestromin (NGMN)/ Dolutegravir	Effect of dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effect of dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir had no pharmacodynamic effect on Luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH) and progesterone. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with Dovato.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential (WOCBP) should be counselled about the potential risk of neural tube defects with dolutegravir (a component of Dovato, see below), including consideration of effective contraceptive measures.

If a woman plans pregnancy, the benefits and the risks of continuing treatment with Dovato should be discussed with the patient.

Pregnancy

The safety and efficacy of a dual regimen has not been studied in pregnancy.

Human experience from a birth outcome surveillance study in Botswana shows a small increase of neural tube defects; 7 cases in 3,591 deliveries (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) to mothers taking dolutegravir-containing regimens at the time of conception compared to 21 cases in 19,361 deliveries (0.11%; 95% CI 0.07%, 0.17%) to women exposed to non-dolutegravir regimens at the time of conception.

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%). Most neural tube defects occur within the first 4 weeks of embryonic development after conception (approximately 6 weeks after the last menstrual period). If a pregnancy is confirmed in the first trimester while on Dovato, the benefits and risks of continuing Dovato versus switching to another antiretroviral regimen should be discussed with the patient taking the gestational age and the critical time period of neural tube defect development into account.

Data analysed from the Antiretroviral Pregnancy Registry do not indicate an increased risk of major birth defects in over 600 women exposed to dolutegravir during pregnancy but are currently insufficient to address the risk of neural tube defects.

In animal reproductive toxicology studies with dolutegravir, no adverse development outcomes, including neural tube defects, were identified (see section 5.3). Dolutegravir was shown to cross the placenta in animals.

More than 1000 outcomes from exposure to dolutegravir during second and third trimester pregnancy indicate no evidence of increased risk of foeto/neonatal toxicity. Dovato may be used during the second and third trimester of pregnancy when the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

A large amount of data on the use of lamivudine in pregnant women (more than 5200 outcomes from first trimester) indicates no malformative toxicity.

Animal studies showed lamivudine may inhibit cellular DNA replication (see section 5.3). The clinical relevance of these findings is unknown.

Mitochondrial dysfunction

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues (see section 4.4).

Breast-feeding

Dolutegravir is excreted in human milk in small amounts. There is insufficient information on the effects of dolutegravir in neonates/infants.

Based on more than 200 mother/child pairs treated for HIV, serum concentrations of lamivudine in breastfed infants of mothers treated for HIV are very low (< 4% of maternal serum concentrations) and progressively decrease to undetectable levels when breastfed infants reach 24 weeks of age. There are no data available on the safety of lamivudine when administered to babies less than three months old.

It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

Fertility

There are no data on the effects of dolutegravir or lamivudine on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of dolutegravir or lamivudine on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Dovato has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. Patients should be informed that dizziness and somnolence has been reported during treatment with dolutegravir. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of Dovato should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most frequently reported adverse reactions are headache (3%), diarrhoea (2%), nausea (2%) and insomnia (2%).

The most severe adverse reaction reported with dolutegravir was a hypersensitivity reaction that included rash and severe liver effects (see section 4.4).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions from clinical study and post-marketing experience are listed in Table 2 by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2: Tabulated summary of adverse reactions to Dovato based on clinical study and post-marketing experience with Dovato and its individual components

Frequency	Adverse reaction
<i>Blood and lymphatic systems disorders:</i>	
Uncommon:	neutropenia, anaemia, thrombocytopenia
Very rare:	pure red cell aplasia
<i>Immune system disorders:</i>	
Uncommon:	hypersensitivity (see section 4.4), immune reconstitution syndrome (see section 4.4)
<i>Metabolism and nutrition disorders:</i>	
Very rare:	lactic acidosis
<i>Psychiatric disorders:</i>	
Common:	depression, anxiety, insomnia, abnormal dreams
Uncommon	suicidal ideation*, suicide attempt* *particularly in patients with a pre-existing history of depression or psychiatric illness.
<i>Nervous system disorders:</i>	
Very common:	headache
Common:	dizziness, somnolence
Very rare:	peripheral neuropathy, paraesthesia
<i>Gastrointestinal disorders:</i>	
Very common:	nausea, diarrhoea
Common:	vomiting, flatulence, abdominal pain/ discomfort
Rare:	pancreatitis
<i>Hepatobiliary disorders:</i>	
Uncommon:	hepatitis
Rare	acute hepatic failure ¹
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders:</i>	
Common:	rash, pruritus, alopecia
Rare:	angioedema
<i>Musculoskeletal and connective tissue disorders:</i>	

Common:	arthralgia, muscle disorders (including myalgia)
Rare:	rhabdomyolysis
<i>General disorders and administration site conditions:</i>	
Common:	fatigue
<i>Investigations:</i>	
Common:	creatine phosphokinase (CPK) elevations alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) elevations
Rare:	amylase elevations
¹ This adverse reaction was identified through post-marketing surveillance for dolutegravir in combination with other ARVs. The frequency category of rare was estimated based on post-marketing reports.	

Description of selected adverse reactions

Changes in laboratory biochemistries

Dolutegravir has been associated with an increase in serum creatinine occurring in the first week of treatment when administered with other antiretroviral medicinal products. Increases in serum creatinine occurred within the first four weeks of treatment with dolutegravir plus lamivudine and remained stable through 48 weeks. In the pooled GEMINI studies a mean change from baseline of 10.3 µmol/L (range: -36.3 µmol/L to 55.7 µmol/L) was observed after 48 weeks of treatment. These changes are linked to the inhibiting effect of dolutegravir on renal tubular transporters of creatinine. The changes are not considered to be clinically relevant and do not reflect a change in glomerular filtration rate.

Co-infection with Hepatitis B or C

In the Phase III studies for the dolutegravir single agent, patients with hepatitis B and/or C co-infection were permitted to enrol provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times the upper limit of normal (ULN). Overall, the safety profile in patients co-infected with hepatitis B and/or C was similar to that observed in patients without hepatitis B or C co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis B and/or C co-infection for all treatment groups. Liver chemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some subjects with hepatitis B and/or C co-infection at the start of dolutegravir therapy, particularly in those whose anti-hepatitis B therapy was withdrawn (see section 4.4).

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Immune response syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Paediatric population

There are no clinical study data on the effects of Dovato in the paediatric population. Individual components have been investigated in adolescents (12 to 17 years).

Based on limited available data with the dolutegravir single entity or lamivudine single entity used in combination with other antiretroviral agents to treat adolescents (12 to 17 years), there were no additional types of adverse reactions beyond those observed in the adult population.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme Website:

<http://www.mhra.gov.uk/yellowcard> or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

No specific symptoms or signs have been identified following acute overdose with dolutegravir or lamivudine, apart from those listed as adverse reactions.

There is no specific treatment for an overdose of Dovato. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary. Since lamivudine is dialysable, continuous haemodialysis could be used in the treatment of overdose, although this has not been studied. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for systemic use, antivirals for treatment of HIV infections, combinations. ATC code: J05AR25

Mechanism of action

Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral Deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle.

Lamivudine, via its active metabolite 5'-triphosphates (TP) (an analogue for cytidine), inhibits reverse transcriptase of HIV-1 and HIV-2 through incorporation of the monophosphate form into the viral DNA chain, resulting in chain termination. Lamivudine triphosphate shows significantly less affinity for host cell DNA polymerases.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in cell culture

Dolutegravir and lamivudine have been shown to inhibit replication of lab-strains and clinical isolates of HIV in a number of cell types, including transformed T cell lines, monocyte/macrophage derived lines and primary cultures of activated peripheral blood mononuclear cells (PMBCs) and monocyte/macrophages. The concentration of active substance necessary to effect viral replication by 50% (IC₅₀ - half maximal inhibitory concentration) varied according to virus and host cell type.

The IC₅₀ for dolutegravir in various lab-strains using PBMC was 0.5 nM, and when using MT-4 cells it ranged from 0.7-2 nM. Similar IC₅₀s were seen for clinical isolates without any major difference between

subtypes; in a panel of 24 HIV-1 isolates of clades A, B, C, D, E, F and G and group O the mean IC₅₀ value was 0.2 nM (range 0.02-2.14). The mean IC₅₀ for 3 HIV-2 isolates was 0.18 nM (range 0.09-0.61).

The median or mean IC₅₀ values for lamivudine against lab-strains of HIV-1 ranged from 0.007 to 2.3 µM. The mean IC₅₀ against lab-strains of HIV-2 (LAV2 and EHO) ranged from 0.16 to 0.51 µM for lamivudine. The IC₅₀ values of lamivudine against HIV-1 subtypes (A-G) ranged from 0.001 to 0.170 µM, against Group O from 0.030 to 0.160 µM and against HIV-2 isolates from 0.002 to 0.120 µM in peripheral blood mononuclear cells.

HIV-1 isolates (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; and Subtype C or CRF_AC, n=13) from 37 untreated patients in Africa and Asia were susceptible to lamivudine (IC₅₀ fold changes < 3.0). Group O isolates from antiviral naïve patients tested for lamivudine activity were highly sensitive.

Effect of human serum

In 100% human serum, the mean fold shift for dolutegravir activity was 75 fold, resulting in protein adjusted IC₉₀ of 0.064 µg/mL. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays low plasma protein binding (less than 36%).

Resistance

Dovato is indicated in the absence of documented or suspected resistance to the integrase inhibitor class and to lamivudine (see section 4.1). For information around in vitro resistance, and cross resistance to other agents of the integrase- and NRTI class, please refer to the SmPCs of dolutegravir and lamivudine.

None of the eleven subjects in the dolutegravir plus lamivudine group or the seven subjects in the dolutegravir plus tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC group that met virological withdrawal criteria through Week 96 across the GEMINI-1 (204861) and GEMINI-2 (205543) studies had treatment emergent integrase inhibitor or NRTI class resistance.

In previously untreated patients receiving dolutegravir + 2 NRTIs in Phase IIb and Phase III, no development of resistance to the integrase inhibitor class, or to the NRTI class was seen (n=1118 follow-up of 48-96 weeks).

Effects on electrocardiogram

No relevant effects were seen with dolutegravir on the QTc interval, with doses exceeding the clinical dose by approximately three fold. A similar study was not conducted with lamivudine.

Clinical efficacy and safety

Antiretroviral naïve subjects

The efficacy of Dovato is supported by data from 2 identical 148-week, Phase III, randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, non-inferiority controlled trials GEMINI-1 (204861) and GEMINI-2 (205543). A total of 1433 HIV-1 infected antiretroviral treatment-naïve adult subjects received treatment in the trials. Subjects were enrolled with a screening plasma HIV-1 RNA of 1000 c/mL to ≤500,000 c/mL. Subjects were randomised to a two-drug regimen of dolutegravir 50 mg plus lamivudine 300 mg once daily or dolutegravir 50 mg plus tenofovir disoproxil/emtricitabine 245/200 mg once daily. The primary efficacy endpoint for each GEMINI trial was the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA <50 copies/mL at Week 48 (Snapshot algorithm for the ITT-E population). Double blind therapy will continue up to week 96, followed by open label therapy up to week 148.

At baseline, in the pooled analysis, the median age of subjects was 33 years, 15% were female, 69% were white, 9% were CDC Stage 3 (AIDS), 20% had HIV-1 RNA >100,000 copies/mL, and 8% had CD4+ cell count less than 200 cells per mm³; these characteristics were similar between studies and treatment arms.

In the primary week 48 analysis, dolutegravir plus lamivudine was non-inferior to dolutegravir plus tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC in GEMINI-1 and GEMINI-2 studies. This was supported by the pooled analysis, see Table 3.

Table 3 Virologic Outcomes of Randomised Treatment of GEMINI at Week 48 (Snapshot algorithm)

	GEMINI-1 and GEMINI-2 Pooled Data*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA <50 copies/mL	91%	93%
Treatment Difference[†] (95% confidence intervals)	-1.7 (-4.4, 1.1)	
Virologic non response	3%	2%
<u>Reasons</u>		
Data in window and ≥50 copies/mL	1%	<1%
Discontinued for lack of efficacy	<1%	<1%
Discontinued for other reasons and ≥50 copies/mL	<1%	<1%
Change in ART	<1%	<1%
No virologic data at Week 48 window	6%	5%
<u>Reasons</u>		
Discontinued study due to adverse event or death	1%	2%
Discontinued study for other reasons	4%	3%
Missing data during window but on study	<1%	0%
HIV-1 RNA <50 copies/mL by baseline covariates		
	n/N (%)	n/N (%)
Baseline Plasma Viral Load (copies/mL)		
≤100,000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100,000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
Baseline CD4+ (cells/ mm³)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
HIV-1 subtype		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Other	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Gender		
Male	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Female	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Race		
White	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
African-American/African Heritage/Other	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* The results of the pooled analysis are in line with those of the individual studies, for which the primary endpoint (difference in proportion <50 copies/mL plasma HIV-1 RNA at Week 48 based on the Snapshot algorithm for dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC) was met. The adjusted difference was -2.6 (95% CI: -6.7; 1.5) for GEMINI-1 and -0.7 (95% CI: -4.3; 2.9) for GEMINI-2 with a prespecified non-inferiority margin of 10%.

† Based on CMH-stratified analysis adjusting for the following baseline stratification factors: Plasma HIV-1 RNA (≤100,000 c/mL vs. >100,000 c/mL) and CD4+ cell count (≤200 cells/mm³ vs. >200 cells/mm³). Pooled analysis also stratified by study. Assessed using a non-inferiority margin of 10%.

N = Number of subjects in each treatment group

At 96 weeks in the GEMINI-1 and GEMINI-2 studies, the dolutegravir plus lamivudine group (86% with plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL [pooled data]) remained non-inferior to the dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine FDC group (90% with plasma HIV-1 RNA < 50 copies/mL [pooled data]). The adjusted difference in proportions and 95% CI was -3.4% (-6.7, 0.0). The results of the pooled analysis were in line with those of the individual studies, for which the secondary endpoint (difference in proportion <50

copies/mL plasma HIV-1 RNA at week 96 based on the Snapshot algorithm for dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine FDC) was met. The adjusted differences of -4.9 (95% CI: -9.8; 0.0) for GEMINI-1 and -1.8 (95% CI: -6.4; 2.7) for GEMINI-2 were within the prespecified non-inferiority margin of -10%.

The mean increase in CD4+ T-cell counts was 269 in the dolutegravir plus lamivudine arm and 259 in the dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine arm, at week 96.

Virologically suppressed subjects

The efficacy of dolutegravir/lamivudine in virologically suppressed subjects is supported by data from a randomised, open-label, trial (TANGO [204862]). A total of 741 adult HIV-1 infected subjects, without any evidence of resistance to the NRTI or integrase inhibitor (INSTI) class and who were on a stable suppressive tenofovir alafenamide based regimen (TBR) received treatment in the studies. Subjects were randomised in a 1:1 ratio to receive dolutegravir/lamivudine FDC or continue with TBR for up to 200 weeks. Randomisation was stratified by baseline core agent class (protease inhibitor [PI], INSTI, or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI]). The primary efficacy endpoint was the proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (virologic non-response) as per the FDA Snapshot category at Week 48 (adjusted for randomisation stratification factor).

At baseline the median age of subjects was 39 years, 8% were female and 21% non-white, 5% were CDC Class C (AIDS) and 98% subjects had Baseline CD4+ cell count ≥ 200 cells/mm³; these characteristics were similar between treatment arms. Subjects had been on ART for a median of around 3 years prior to Day 1. Around 80% were on INSTI-based TBR (mainly elvitegravir/c) at baseline.

The primary analysis demonstrated that dolutegravir/lamivudine is non-inferior to TBR, with <1% of subjects in both arms experiencing virologic failure (HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL) at Week 48 (Table 4).

Table 4 Virologic Outcomes of Randomised Treatment of TANGO at Week 48 (Snapshot algorithm)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 copies/mL*	93%	93%
Virologic non response (≥ 50 copies/mL)**	<1%	<1%
Treatment Difference[†] (95% confidence intervals)	-0.3 (-1.2, 0.7)	
Reasons for virologic non response:		
Data in window and ≥ 50 copies/mL	0%	0%
Discontinued for lack of efficacy	0%	<1%
Discontinued for other reasons and ≥ 50 copies/mL	<1%	0%
Change in ART	0%	0%
No virologic data at Week 48 window	7%	6%
Reasons		
Discontinued study due to adverse event or death	3%	<1%
Discontinued study for other reasons	3%	6%
Missing data during window but on study	0%	<1%

*Based on an 8% non-inferiority margin, DTG/3TC is non-inferior to TBR at Week 48 in the secondary analysis (proportion of subjects achieving <50 copies/mL plasma HIV-1 RNA).

**Based on a 4% non-inferiority margin, DTG/3TC is non-inferior to TBR at Week 48 in the primary analysis (proportion of subjects with plasma HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL).

†Based on CMH-stratified analysis adjusting for Baseline third agent class (PI, NNRTI, INSTI).

N = Number of subjects in each treatment group; TBR = tenofovir alafenamide based regimen.

Treatment outcomes between treatment arms at week 48 were similar across the stratification factor, baseline third agent class and across subgroups by age, sex, race, baseline CD4+ cell count, CDC HIV disease stage,

and countries. The median change from baseline in CD4+ count at Week 48 was 22.5 cells per mm³ in subjects who switched to dolutegravir/lamivudine and 11.0 cells per mm³ in subjects who stayed on TBR.

Paediatric population

The efficacy of Dovato, or the dual combination of dolutegravir plus lamivudine (as single entities) has not been studied in children or adolescents.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Dovato in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of HIV infection.

5.2 Pharmacokinetic properties

When administered in fasted state, bioequivalence regarding C_{max} was achieved for dolutegravir, when comparing Dovato to dolutegravir 50 mg co-administered with lamivudine 300 mg. Dolutegravir AUC_{0-t} was 16% higher for Dovato than for dolutegravir 50 mg co-administered with lamivudine 300 mg. This increase is not considered clinically relevant.

When administered in fasted state, bioequivalence was achieved for lamivudine AUC, when comparing Dovato to lamivudine 300 mg co-administered with dolutegravir 50 mg. Lamivudine C_{max} for Dovato was 32% higher than lamivudine 300 mg co-administered with dolutegravir 50 mg. The higher lamivudine C_{max}, is not considered clinically relevant.

Absorption

Dolutegravir and lamivudine are rapidly absorbed following oral administration. The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established. The absolute bioavailability of oral lamivudine in adults is approximately 80-85%. For Dovato, the median time to maximal plasma concentration (t_{max}) is 2.5 hours for dolutegravir and 1.0 hour for lamivudine, when dosed under fasted conditions.

Exposure to dolutegravir was generally similar between healthy subjects and HIV-1-infected subjects. In HIV-1-infected adult subjects following dolutegravir 50 mg once daily, the steady-state pharmacokinetic parameters (geometric mean [%CV]) based on population pharmacokinetic analyses were AUC₍₀₋₂₄₎ = 53.6 (27) µg.h/mL, C_{max} = 3.67 (20) µg/mL, and C_{min} = 1.11 (46) µg/mL. Following multiple-dose oral administration of lamivudine 300 mg once daily for seven days, the mean (CV) steady-state C_{max} is 2.04 µg/mL (26%) and the mean (CV) AUC₍₀₋₂₄₎ is 8.87 µg.h/mL (21%).

Administration of a single Dovato tablet with a high fat meal increased dolutegravir AUC_(0-∞) and C_{max} by 33% and 21%, respectively, and decreased the lamivudine C_{max} by 30% compared to fasted conditions. The lamivudine AUC_(0-∞) was not affected by a high fat meal. These changes are not clinically significant. Dovato may be administered with or without food.

Distribution

The apparent volume of distribution of dolutegravir (Vd/F) is 17-20 L. Intravenous studies with lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 1.3 L/kg.

Dolutegravir is highly bound (> 99%) to human plasma proteins based on *in vitro* data. Binding of dolutegravir to plasma proteins is independent of dolutegravir concentration. Total blood and plasma drug-related radioactivity concentration ratios averaged between 0.441 to 0.535, indicating minimal association of radioactivity with blood cellular components. The unbound fraction of dolutegravir in plasma is increased at low levels of serum albumin (<35 g/L) as seen in subjects with moderate hepatic impairment. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited plasma protein binding *in vitro* (< 16%- 36% to serum albumin).

Dolutegravir and lamivudine are present in cerebrospinal fluid (CSF). In 13 treatment-naïve subjects on a stable dolutegravir plus abacavir/lamivudine regimen, dolutegravir concentration in CSF averaged 18 ng/mL (comparable to unbound plasma concentration, and above the IC₅₀). The mean ratio of CSF/serum lamivudine concentrations 2-4 hours after oral administration was approximately 12%. The true extent of CNS penetration of lamivudine and its relationship with any clinical efficacy is unknown.

Dolutegravir is present in the female and male genital tract. AUC in cervicovaginal fluid, cervical tissue and vaginal tissue were 6-10% of those in corresponding plasma at steady state. AUC in semen was 7% and 17% in rectal tissue of those in corresponding plasma at steady state.

Biotransformation

Dolutegravir is primarily metabolized via UGT1A1 with a minor CYP3A component (9.7% of total dose administered in a human mass balance study). Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma; renal elimination of unchanged active substance is low (< 1% of the dose). Fifty-three percent of total oral dose is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Thirty-two percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation metabolite (3.6% of total dose), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose).

Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominately cleared by renal excretion of unchanged lamivudine. The likelihood of metabolic drug interactions with lamivudine is low due to the small extent of hepatic metabolism (5-10%).

Drug interactions

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition (IC₅₀>50 µM) of the enzymes cytochrome P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 or UGT2B7, or the transporters Pgp, BCRP, BSEP, organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Based on this data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of major enzymes or transporters (see section 4.5).

In vitro, dolutegravir was not a substrate of human OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.

In vitro, lamivudine did not inhibit or induce CYP enzymes (such as CYP3A4, CYP2C9 or CYP2D6) and demonstrated no or weak inhibition of OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 or MATE2-K. Lamivudine is therefore not expected to affect the plasma concentrations of medicinal products that are substrates of these enzymes or transporters.

Lamivudine was not significantly metabolised by CYP enzymes.

Elimination

Dolutegravir has a terminal half-life of ~14 hours. The apparent oral clearance (CL/F) is approximately 1 L/hr in HIV-infected patients based on a population pharmacokinetic analysis.

The observed lamivudine half-life of elimination is 18 to 19 hours. For patients receiving lamivudine 300 mg once daily, the terminal intracellular half-life of lamivudine-TP was 16 to 19 hours. The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.32 L/h/kg, predominantly by renal clearance (> 70%) via the organic cationic transport system. Studies in patients with renal impairment show lamivudine elimination is affected by renal dysfunction. Dose reduction is required for patients with creatinine clearance < 50 mL/min (see section 4.2).

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

In a randomized, dose-ranging trial, HIV-1–infected subjects treated with dolutegravir monotherapy (ING111521) demonstrated rapid and dose-dependent antiviral activity, with mean decline in HIV-1 RNA of 2.5 log₁₀ at day 11 for 50 mg dose. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50 mg group.

Special patient populations

Children

The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 to 17 years) showed that dolutegravir 50 mg once daily dosage resulted in dolutegravir exposure comparable to that observed in adults who received dolutegravir 50 mg once daily.

Limited data are available in adolescents receiving a daily dose of 300 mg of lamivudine. Pharmacokinetic parameters are comparable to those reported in adults.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis of dolutegravir using data in HIV-1 infected adults showed that there was no clinically relevant effect of age on dolutegravir exposure.

Pharmacokinetic data for dolutegravir and lamivudine in subjects >65 years of age are limited.

Renal impairment

Pharmacokinetic data have been obtained for dolutegravir and lamivudine separately.

Renal clearance of unchanged active substance is a minor pathway of elimination for dolutegravir. A study of the pharmacokinetics of dolutegravir was performed in subjects with severe renal impairment (CL_{Cr} <30 mL/min). No clinically important pharmacokinetic differences between subjects with severe renal impairment (CL_{Cr} <30 mL/min) and matching healthy subjects were observed. Dolutegravir has not been studied in patients on dialysis, though differences in exposure are not expected.

Studies with lamivudine show that plasma concentrations (AUC) are increased in patients with renal dysfunction due to decreased clearance.

Based on the lamivudine data, Dovato is not recommended for patients with creatinine clearance of < 50 mL/min.

Hepatic impairment

Pharmacokinetic data has been obtained for dolutegravir and lamivudine separately.

Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. A single dose of 50 mg of dolutegravir was administered to 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and to 8 matched healthy adult controls. While the total dolutegravir concentration in plasma was similar, a 1.5 to 2 fold increase in unbound exposure to dolutegravir was observed in subjects with moderate hepatic impairment compared to healthy controls. No dosage adjustment is considered necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied.

Data obtained in patients with moderate to severe hepatic impairment show that lamivudine pharmacokinetics are not significantly affected by hepatic dysfunction.

Polymorphisms in drug metabolising enzymes

There is no evidence that common polymorphisms in drug metabolising enzymes alter dolutegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a meta-analysis using pharmacogenomics samples collected in clinical studies in healthy subjects, subjects with UGT1A1 (n=7) genotypes conferring poor

dolutegravir metabolism had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

Gender

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from clinical studies where dolutegravir or lamivudine was administered to adults in combination with other ARVs revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of dolutegravir or lamivudine. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir or lamivudine would be required based on the effects of gender on PK parameters.

Race

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from clinical studies where dolutegravir was administered to adults in combination with other ARVs revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of dolutegravir. The pharmacokinetics of dolutegravir following single dose oral administration to Japanese subjects appear similar to observed parameters in Western (US) subjects. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir or lamivudine would be required based on the effects of race on PK parameters.

Co-infection with Hepatitis B or C

Population pharmacokinetic analysis indicated that hepatitis C virus co-infection had no clinically relevant effect on the exposure to dolutegravir. There are limited pharmacokinetic data on subjects with hepatitis B co-infection (see section 4.4).

5.3 Preclinical safety data

There are no data available on the effects of the combination of dolutegravir and lamivudine in animals.

Carcinogenesis and mutagenesis

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic using *in vitro* tests in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay. Lamivudine was not mutagenic in bacterial tests, but consistent with other nucleoside analogues, inhibits cellular DNA replication in *in vitro* mammalian tests such as the mouse lymphoma assay. The results from two *in vivo* rat micronucleus tests with lamivudine were negative. Lamivudine has not shown any genotoxic activity in the *in vivo* studies.

The carcinogenic potential of a combination of dolutegravir and lamivudine has not been tested. Dolutegravir was not carcinogenic in long term studies in the mouse and rat. In long-term oral carcinogenicity studies in rats and mice, lamivudine did not show any carcinogenic potential.

Reproductive toxicology studies

In reproductive toxicity studies in animals, dolutegravir and lamivudine were shown to cross the placenta.

Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 17 of gestation did not elicit maternal toxicity, developmental toxicity or teratogenicity (37.2 times the 50 mg human clinical exposure, based on AUC following single dose in the fasted state). Oral administration of dolutegravir to pregnant rabbits at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 18 of gestation did not elicit developmental toxicity or teratogenicity (0.55 times the 50 mg human clinical exposure, based on AUC following single dose in the fasted state). In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, scant/no faeces/urine, suppressed body weight gain) was observed at 1000 mg/kg (0.55 times the 50 mg human clinical exposure, based on AUC following single dose in the fasted state).

Lamivudine was not teratogenic in animal studies but there were indications of an increase in early embryonic deaths in rabbits at relatively low systemic exposures, comparable to those achieved in humans. A similar effect was not seen in rats even at very high systemic exposure.

Fertility studies in rats have shown that dolutegravir or lamivudine have no effect on male or female fertility.

Repeated dose toxicity

The effect of prolonged daily treatment with high doses of dolutegravir has been evaluated in repeat oral dose toxicity studies in rats (up to 26 weeks) and in monkeys (up to 38 weeks). The primary effect of dolutegravir was gastrointestinal intolerance or irritation in rats and monkeys at doses that produce systemic exposures approximately 28.5 and 1.1 times the 50 mg human clinical exposure following single dose in the fasted state based on AUC, respectively. Because gastrointestinal (GI) intolerance is considered to be due to local active substance administration, mg/kg or mg/m² metrics are appropriate determinates of safety cover for this toxicity. GI intolerance in monkeys occurred at 30 times the human mg/kg equivalent dose (based on 50 kg human), and 11 times the human mg/m² equivalent dose for a total daily clinical dose of 50 mg.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Sodium starch glycolate
Magnesium Stearate
Mannitol (E421)
Povidone (K29/32)
Sodium stearyl fumarate

Tablet coating

Hypromellose (E464)
Macrogol
Titanium dioxide (E171)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special storage conditions.

6.5 Nature and contents of container

Opaque, white HDPE (high density polyethylene) bottles closed with child resistant polypropylene closures, with a polyethylene faced induction heat seal liner. Each pack consists of one bottle containing 30 film-coated tablets.

Multipacks containing 90 (3 packs of 30) film-coated tablets.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

ViiV Healthcare UK Limited
980 Great West Road
Brentford
Middlesex
TW8 9GS
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

PLGB 35728/0052

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 1st July 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

01 January 2021

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Dolutegravir-Natrium entsprechend 50 mg Dolutegravir und 300 mg Lamivudin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Ovale, bikonvexe, weiße Filmtabletten mit der Prägung „SV 137“ auf einer Seite. Die Tabletten sind ungefähr 18,5 x 9,5 mm groß.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dovato sollte von einem Arzt verschrieben werden, der über Erfahrung in der Behandlung der HIV-Infektion verfügt.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (ab einem Alter von 12 Jahren, die mindestens 40 kg wiegen)

Die empfohlene Dosis von Dovato für Erwachsene und Jugendliche beträgt eine 50 mg/300 mg-Tablette einmal täglich.

Dosisanpassungen

Sollte eine Dosisanpassung aufgrund von Arzneimittelwechselwirkungen (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Proteaseinhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir, siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) indiziert sein, steht ein Monopräparat mit Dolutegravir zur Verfügung. In diesen Fällen sollte der Arzt auf die jeweilige Produktinformation für Dolutegravir zurückgreifen.

Versäumte Dosis

Wenn der Patient die Einnahme einer Dosis von Dovato versäumt, sollte er diese so schnell wie möglich nachholen, sofern die nächste Dosis nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist. Wenn die nächste Dosis innerhalb der nächsten 4 Stunden fällig ist, sollte der Patient die versäumte Einnahme nicht nachholen und stattdessen mit dem gewohnten Einnahmeschema fortfahren.

Ältere Patienten

Zur Anwendung von Dovato bei Patienten ab 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Dovato wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Grad C) liegen keine Daten vor; deshalb sollte Dovato bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dovato bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dovato kann mit einer oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die enge therapeutische Fenster aufweisen und Substrate des organischen Kationentransporters 2 (OCT2) sind; dies trifft einschließlich, aber nicht beschränkt auf Fampridin zu (auch als Dalfampridin bekannt; siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Übertragung von HIV

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Unter Dolutegravir wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet, die durch Hautausschlag, Allgemeinsymptome und in manchen Fällen Organdysfunktion einschließlich schwerer Leberreaktionen charakterisiert waren. Dovato und andere dafür in Betracht kommende Arzneimittel sollten sofort abgesetzt werden, wenn Anzeichen oder Symptome einer Überempfindlichkeitsreaktion (einschließlich, aber nicht beschränkt auf schweren Hautausschlag oder Hautausschlag, der mit einem Anstieg an Leberenzymen einhergeht, Fieber, allgemeines Krankheitsgefühl, Abgeschlagenheit, Muskel- oder Gelenkschmerzen, Blasenbildung, orale Läsionen, Konjunktivitis, Gesichtsoedem, Eosinophilie, Angioödem) auftreten. Der klinische Zustand, einschließlich der Werte der Leber-Aminotransferasen und des Bilirubins, muss überwacht werden. Wird die Behandlung mit Dovato bzw. anderen in Betracht kommenden Arzneimitteln nach Einsetzen der Überempfindlichkeitsreaktion zu spät abgebrochen, kann dies zu einer lebensbedrohlichen allergischen Reaktion führen.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Blutlipidwerte erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Lebererkrankungen

Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die mit einer antiretroviralen Kombinationstherapie behandelt werden, haben ein erhöhtes Risiko für schwere hepatische Nebenwirkungen mit potenziell tödlichem Verlauf. Bei gleichzeitiger antiviraler Therapie der Hepatitis B oder C beachten Sie bitte auch die betreffenden Produktinformationen dieser Arzneimittel.

Dovato enthält Lamivudin, ein Wirkstoff gegen Hepatitis B. Dolutegravir besitzt keine derartige Wirkung. Eine Lamivudin-Monotherapie gilt im Allgemeinen nicht als adäquate Behandlung der Hepatitis B, da das Risiko einer Resistenzentwicklung des Hepatitis-B-Virus sehr hoch ist. Falls Dovato bei Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion angewendet wird, ist in der Regel ein zusätzliches antivirales Arzneimittel erforderlich. Entsprechende Hinweise sind den Therapieleitlinien zu entnehmen.

Wenn Dovato bei Patienten mit Hepatitis-B-Virus-Koinfektion abgesetzt wird, wird eine regelmäßige Kontrolle sowohl der Leberfunktionswerte als auch der HBV-Replikationsmarker empfohlen, da ein Absetzen von Lamivudin zu einer akuten Exazerbation der Hepatitis führen kann.

Patienten mit vorbestehender eingeschränkter Leberfunktion, einschließlich einer chronisch-aktiven Hepatitis, zeigen unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie eine erhöhte Häufigkeit von Leberfunktionsstörungen und sollten entsprechend der gängigen klinischen Praxis überwacht werden. Sofern bei diesen Patienten Symptome einer Verschlechterung der Lebererkrankung auftreten, muss eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu schweren klinischen Verläufen oder zur Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind *Cytomegalovirus*-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und *Pneumocystis-jirovecii*-Pneumonie (häufig als PCP bezeichnet). Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Es liegen auch Berichte über Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) vor, die im Rahmen einer Immun-Reaktivierung auftraten; allerdings ist der Zeitpunkt des Auftretens sehr variabel und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Bei einigen Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wurden zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir erhöhte Leberlaborwerte beobachtet, die mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbar sind. Bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion wird empfohlen, die Leberlaborwerte zu überwachen (siehe „Lebererkrankungen“ weiter vorne in diesem Abschnitt und auch Abschnitt 4.8).

Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

Nukleosid- und Nukleotidanaloga können die mitochondriale Funktion in unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigen. Dies ist unter Stavudin, Didanosin und Zidovudin am stärksten ausgeprägt. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren. Diese Berichte betrafen überwiegend Behandlungen mit Zidovudin-haltigen Therapien. Die hauptsächlich berichteten Nebenwirkungen waren hämatologische Störungen (Anämie, Neutropenie) und Stoffwechselstörungen (Hyperlaktatämie, erhöhte Serum-Lipase-Werte). Diese Ereignisse waren meistens vorübergehend. Selten wurde über spät auftretende neurologische Störungen (Hypertonus, Konvulsionen, Verhaltensänderungen) berichtet. Ob solche neurologischen Störungen vorübergehend oder bleibend sind, ist derzeit nicht bekannt. Diese Erkenntnisse sollten bei jedem Kind, das *in utero* gegenüber Nukleosid- und Nukleotidanaloga exponiert war und schwere klinische, insbesondere neurologische Befunde unbekannter Ätiologie aufweist, berücksichtigt werden. Diese Erkenntnisse haben keinen Einfluss auf die derzeitigen nationalen Empfehlungen zur Anwendung der antiretroviralen Therapie bei schwangeren Frauen zur Prävention einer vertikalen HIV-Transmission.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Bisphosphonaten, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen, den Arzt aufzusuchen.

Opportunistische Infektionen

Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass Dolutegravir, Lamivudin oder eine andere antiretrovirale Therapie nicht zu einer Heilung der HIV-Infektion führt und dass sie auch weiterhin opportunistische Infektionen oder andere Komplikationen einer HIV-Infektion entwickeln können. Daher sollten die Patienten unter enger klinischer Beobachtung durch Ärzte bleiben, die in der Behandlung dieser HIV-assoziierten Erkrankungen erfahren sind.

Arzneimittelwechselwirkungen

Die empfohlene Dosierung für Dolutegravir bei der gleichzeitigen Anwendung mit Rifampicin, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Johanniskraut, Etravirin (ohne geboosterte Protease-Inhibitoren), Efavirenz, Nevirapin oder Tipranavir/Ritonavir beträgt zweimal täglich 50 mg (siehe Abschnitt 4.5).

Dovato sollte nicht zur gleichen Zeit wie Antazida, die polyvalente Kationen enthalten, eingenommen werden. Es wird empfohlen, diese Arzneimittel 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor Dovato einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Wird Dovato zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen, können Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. Wenn Dovato im nüchternen Zustand eingenommen wird, wird eine zeitversetzte Einnahme von calcium-, eisen- oder magnesiumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Dovato empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dolutegravir erhöht die Metformin-Konzentration. Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dovato und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die glykämische Kontrolle aufrecht zu halten (siehe Abschnitt 4.5). Metformin wird renal ausgeschieden; deshalb ist es wichtig, bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dovato die Nierenfunktion zu überwachen. Diese Kombination könnte bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung (Stadium 3a, Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] 45-59 ml/min) das Risiko für eine Laktatazidose erhöhen, und eine vorsichtige

Vorgehensweise wird empfohlen. Eine Reduktion der Metformin-Dosis sollte unbedingt in Betracht gezogen werden.

Die Kombination von Dovato mit Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Dovato sollte nicht mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Dolutegravir, Lamivudin oder Emtricitabin enthalten, es sei denn, eine Anpassung der Dolutegravir-Dosis ist aufgrund von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln indiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Dovato durchgeführt. Dovato enthält Dolutegravir und Lamivudin, daher sind alle identifizierten Wechselwirkungen dieser Einzelwirkstoffe auch für Dovato relevant. Zwischen Dolutegravir und Lamivudin werden keine klinisch signifikanten Arzneimittelwechselwirkungen erwartet.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir und Lamivudin

Dolutegravir wird hauptsächlich über Metabolisierung durch die Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1 eliminiert. Dolutegravir ist außerdem Substrat von UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-Glycoprotein (P-gp) und dem Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Die gleichzeitige Anwendung von Dovato und anderen Arzneimitteln, die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 und/oder P-gp hemmen, kann zu einem Anstieg der Dolutegravir-Plasmakonzentration führen. Arzneimittel, die Induktoren dieser Enzyme oder Transporter sind, können zu einer Abnahme der Dolutegravir-Plasmakonzentration und der therapeutischen Wirksamkeit von Dolutegravir führen.

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Metallkationen enthaltende Antazida und Nahrungsergänzungsmittel reduziert (siehe Tabelle 1).

Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch den OCT2- und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE1 und MATE2-K) vermittelt. Trimethoprim (ein Inhibitor dieser Arzneimitteltransporter) erhöht nachweislich die Plasmakonzentration von Lamivudin, jedoch war der daraus resultierende Anstieg klinisch nicht signifikant (siehe Tabelle 1). Dolutegravir ist ein OCT2- und MATE1-Inhibitor; jedoch sind, basierend auf einem Studienvergleich, die Lamivudin-Konzentrationen mit und ohne gleichzeitige Einnahme von Dolutegravir vergleichbar, was darauf hindeutet, dass Dolutegravir *in vivo* keinen relevanten Einfluss auf die Lamivudin-Exposition hat. Lamivudin ist auch ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OCT1. Da die hepatische Elimination bei der Clearance von Lamivudin eine geringe Rolle spielt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Arzneimittelwechselwirkung aufgrund einer Hemmung von OCT1 klinisch signifikant ist.

Obwohl Lamivudin *in vitro* aufgrund seiner hohen absoluten Bioverfügbarkeit (siehe Abschnitt 5.2) ein Substrat von BCRP und P-gp ist, ist es unwahrscheinlich, dass Inhibitoren dieser Efflux-Transporter einen klinisch relevanten Einfluss auf die Lamivudin-Konzentrationen haben.

Einfluss von Dolutegravir und Lamivudin auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In vivo hatte Dolutegravir keinen Einfluss auf das CYP3A4-Substrat Midazolam. Basierend auf den *In-vivo*- und/oder *In-vitro*-Daten wird nicht erwartet, dass Dolutegravir die Pharmakokinetik von Arzneimitteln beeinflusst, die Substrate der wichtigsten Enzyme oder Transporter, wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

In vitro hemmt Dolutegravir die renalen Transporter OCT2 und MATE 1. *In vivo* wurde bei Patienten ein Abfall der Kreatinin-Clearance um 10-14 % beobachtet (der ausgeschiedene Anteil ist abhängig von dem Transport durch OCT2 und MATE1). *In vivo* kann Dolutegravir die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln mit OCT2- und/oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Fampridin [auch als Dalfampridin bekannt], Metformin) (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.3).

In vitro hemmt Dolutedgravi die renalen Aufnahmetransporter für organische Anionen OAT1 und OAT3. Aufgrund der fehlenden Wirkung auf die *In-vivo*-Pharmakokinetik des OAT-Substrats Tenofovir ist eine *In-vivo*-Hemmung des OAT1-Transporters unwahrscheinlich. Die Hemmung des OAT3-Transporters wurde bisher nicht *in vivo* untersucht. Dolutedgravi kann die Plasmakonzentration der Arzneimittel, deren Ausscheidung von OAT3 abhängig ist, erhöhen.

In vitro war Lamivudin ein Inhibitor von OCT1 und OCT2; die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

Bekannte und theoretische Wechselwirkungen mit einer Auswahl antiretroviraler und nicht antiretroviraler Arzneimittel sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Wechselwirkungstabelle

Wechselwirkungen zwischen Dolutedgravi, Lamivudin und gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln sind in Tabelle 1 aufgeführt (ein Anstieg ist als „↑“ gekennzeichnet, eine Abnahme als „↓“, keine Veränderung als „↔“, die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve als „AUC“, die maximale beobachtete Konzentration als „C_{max}“ und „C_τ“ als die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls). Die in der Tabelle aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Tabelle 1: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Antivirale Arzneimittel		
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren/Dolutedgravi	Dolutedgravi ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkte die Plasmakonzentration von Dolutedgravi. Für Patienten, die Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis von Dolutedgravi zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine Tablette mit fester Zusammensetzung (fixe Kombination) handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Etravirin ohne geboosterten Protease-Inhibitor ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutedgravi eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutedgravi zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Lopinavir + Ritonavir + Etravirin/Dolutedgravi	Dolutedgravi ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir + Etravirin/Dolutedgravi	Dolutedgravi ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

	<p>$C_t \downarrow 36 \%$</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔</p>	
Efavirenz/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % $C_t \downarrow 75 \%$</p> <p>Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Efavirenz beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Efavirenz ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Nevirapin/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Enzyminduktion wird eine ähnliche Abnahme der Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist.)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nevirapin beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Nevirapin ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Rilpivirin/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % $C_t \uparrow 22 \%$ Rilpivirin ↔</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
Tenofoviridisoproxil	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % $C_t \downarrow 8 \%$ Tenofovir ↔</p>	Wenn Dovato mit Tenofovir, Didanosin, Stavudin oder Zidovudin kombiniert wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Emtricitabin, Didanosin, Stavudin, Tenofovirafenamid, Zidovudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht.	Dovato sollte nicht in Kombination mit Emtricitabin-haltigen Produkten angewendet werden, da sowohl Lamivudin (in Dovato) als auch Emtricitabin Cytidin-Analoga sind (d. h. Risiko intrazellulärer Wechselwirkungen, siehe Abschnitt 4.4).
<i>Protease-Inhibitoren</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 % $C_t \uparrow 180 \%$</p> <p>Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)</p>	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Atazanavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _T ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _T ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tipranavir/Ritonavir beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Tipranavir/Ritonavir ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Fosamprenavir + Ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _T ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Fosamprenavir/Ritonavir senkt die Dolutegravir-Konzentration. Basierend auf begrenzten Daten führte dies in Phase-III-Studien jedoch nicht zu einer geringeren Wirksamkeit. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _T ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Andere antivirale Arzneimittel		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir verändert die Plasmakonzentration von Dolutegravir nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß. Dolutegravir verändert nicht die Plasmakonzentration von Daclatasvir. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudin (mit Abacavir)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Ribavirin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiiinfektiva		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/300 mg Einzeldosis)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hemmung der Transporter organischer Kationen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Wirkstoffe gegen Mykobakterien		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin beträgt die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Rifampicin ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Rifabutin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiepileptika		
Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _t ↓ 73 %	

Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Induktoren des Metabolismus beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit diesen Induktoren des Metabolismus ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Antihistaminika (Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten)		
Ranitidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Cimetidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Zytotoxische Arzneimittel		
Cladribin/Lamivudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. <i>In vitro</i> hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	Die gleichzeitige Anwendung von Dovato und Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Sonstiges		
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Dovato zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.

<i>Kaliumkanalblocker</i>		
Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)/ Dolutegravir	Fampridin ↑	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir kann zu Krampfanfällen führen, da durch die Hemmung des OCT2-Transporters erhöhte Fampridin-Plasmakonzentrationen auftreten können; die gleichzeitige Anwendung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Dovato ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
<i>Antazida und Nahrungsergänzungsmittel</i>		
Magnesium-/ aluminiumhaltige Antazida/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dovato eingenommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Calciumhaltige Nahrungsergänzungsmittel/ Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	- Wird Dovato mit einer Mahlzeit eingenommen, können Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. - Wenn Dovato im nüchternen Zustand eingenommen wird, sollte die Einnahme von derartigen Nahrungsergänzungsmitteln mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Dovato erfolgen.
Eisenhaltige Nahrungsergänzungsmittel/ Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die angegebene Abnahme der Dolutegravir-Exposition wurde bei der Einnahme von Dolutegravir und diesen Nahrungsergänzungsmitteln im Nüchternzustand beobachtet. Nach einer Mahlzeit wurden die Änderungen hinsichtlich der Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln durch die Wechselwirkung mit der Nahrung modifiziert; dies führte zu einer Exposition, die der von Dolutegravir bei Einnahme im nüchternen Zustand ähnelt.
Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten/Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	
<i>Protonenpumpen-Inhibitoren</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Kortikosteroide</i>		
Prednison/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Bei gleichzeitiger Anwendung mit einmal	Zu Beginn und bei Beendigung der gleichzeitigen Anwendung von Dovato und Metformin sollte eine Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, um die glykämische Kontrolle beizubehalten. Bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung sollte bei einer gleichzeitigen Behandlung mit Dovato eine

	täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Bei gleichzeitiger Anwendung mit zweimal täglich 50 mg Dolutegravir: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Anpassung der Metformin-Dosis in Betracht gezogen werden, da das Risiko für eine Laktatazidose bei diesen Patienten durch die erhöhte Metformin-Konzentration erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4).
<i>Phytopharmaka</i>		
Johanniskraut/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Durch die Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A wird eine Abnahme erwartet. Eine ähnliche Abnahme der Exposition wie bei Carbamazepin wird erwartet.)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Johanniskraut beträgt die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Johanniskraut ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg- Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
<i>Orale Kontrazeptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)/ Dolutegravir	Wirkung von Dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Wirkung von Dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das Luteinisierende Hormon (LH), das Follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Dovato nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten über das potenzielle Risiko von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir (ein Bestandteil von Dovato, siehe unten) und zu wirksamen Verhütungsmaßnahmen beraten werden.

Bei einer geplanten Schwangerschaft sollte der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Therapie mit Dovato mit der Patientin besprochen werden.

Schwangerschaft

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit eines Arzneimittelregimes aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen wurde in der Schwangerschaft nicht untersucht.

Die Erfahrung beim Menschen aus einer Beobachtungsstudie über Geburtsausgänge in Botswana zeigt eine geringe Zunahme von Neuralrohrdefekten; 7 Fälle von 3.591 Geburten (0,19 %; 95 % KI: 0,09 %; 0,40 %) bei Müttern, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir-haltige Behandlungsschemata erhielten, verglichen mit 21 Fällen von 19.361 Geburten (0,11 %; 95 % KI: 0,07 %; 0,17 %) bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 - 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 - 0,1 %). Die meisten Neuralrohrdefekte treten innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung nach der Empfängnis auf (ungefähr 6 Wochen nach der letzten Menstruation). Wenn eine Schwangerschaft im ersten Trimester unter Dovato bestätigt wird, sollte der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Behandlung mit Dovato gegenüber einem Wechsel zu einem anderen antiretroviralen Behandlungsschema mit der Patientin besprochen werden, wobei das Gestationsalter und die kritische Zeitspanne der Entwicklung von Neuralrohrdefekten zu berücksichtigen sind.

Ausgewertete Daten aus dem antiretroviralen Schwangerschaftsregister von über 600 Frauen, die während der Schwangerschaft Dolutegravir erhielten, weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere Geburtsfehler hin; jedoch reichen diese Daten derzeit nicht aus, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu beurteilen.

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Dolutegravir wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Dolutegravir überwindet beim Tier nachweislich die Plazentaschranke.

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Dolutegravir-Exposition während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko einer fetalen/neonatalen Toxizität hin. Dovato kann während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Weitreichende Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Lamivudin an schwangeren Frauen (mehr als 5.200 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko hin.

Tiermodelle zeigten, dass Lamivudin die zelluläre DNA-Replikation hemmen kann (siehe Abschnitt 5.3). Die klinische Relevanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Mitochondriale Funktionsstörung

Für Nukleosid- und Nukleotidanaloga wurde *in vitro* und *in vivo* nachgewiesen, dass sie mitochondriale Schädigungen unterschiedlichen Ausmaßes verursachen. Es liegen Berichte über mitochondriale Funktionsstörungen bei HIV-negativen Kleinkindern vor, die *in utero* und/oder postnatal gegenüber Nukleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Dolutegravir geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene/Kinder vor.

Basierend auf Daten von mehr als 200 gegen HIV behandelten Mutter-Kind-Paaren ist die Konzentration von Lamivudin im Serum von gestillten Säuglingen, deren Mütter gegen HIV behandelt werden, sehr niedrig (< 4 % der mütterlichen Serum-Konzentration) und nimmt kontinuierlich ab, bis sie bei Säuglingen im Alter von 24 Wochen unter der Nachweisgrenze liegt. Es liegen keine Daten zur Sicherheit von Lamivudin bei einer Verabreichung an Säuglingen im Alter von unter 3 Monaten vor.

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen ihre Kinder unter keinen Umständen stillen, um eine Übertragung von HIV zu vermeiden.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten über den Einfluss von Dolutegravir oder Lamivudin auf die männliche und weibliche Fertilität bei Menschen vor. Tierstudien deuten nicht auf klinisch relevante Auswirkungen von Dolutegravir oder Lamivudin auf die männliche oder weibliche Fertilität hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dovato hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass im Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir über Schwindel und Somnolenz berichtet wurde. Der klinische Zustand des Patienten und das Nebenwirkungsprofil von Dovato sollten bei der Beurteilung der Fähigkeit des Patienten, ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen, beachtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (3 %), Durchfall (2 %), Übelkeit (2 %) und Schlaflosigkeit (2 %).

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die in Zusammenhang mit der Anwendung von Dolutegravir berichtet wurde, war eine Überempfindlichkeitsreaktion mit Hautausschlag und schwerer Leberbeteiligung (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und aus Erfahrungen nach der Markteinführung sind in der Tabelle 2 nach Organsystem, Organklassen und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen von Dovato basierend auf klinischen Studien und Erfahrungen nach der Markteinführung mit Dovato bzw. den einzelnen Wirkstoffen

Häufigkeit	Nebenwirkung
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:</i>	
Gelegentlich:	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems:</i>	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4), Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:</i>	
Sehr selten:	Laktatazidose
<i>Psychiatrische Erkrankungen:</i>	
Häufig:	Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Alpträume

Gelegentlich:	Suizidgedanke*, Suizidversuch* *insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Depression oder psychischer Erkrankung.
<i>Erkrankungen des Nervensystems:</i>	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Somnolenz
Sehr selten:	Periphere Neuropathie, Parästhesie
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall
Häufig:	Erbrechen, Blähungen, abdominale Schmerzen/abdominale Beschwerden
Selten:	Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>	
Häufig:	Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
Gelegentlich:	Hepatitis
Selten:	Akutes Leberversagen ¹ , erhöhtes Bilirubin ²
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig:	Hautausschlag, Pruritus, Haarausfall
Selten:	Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:</i>	
Häufig:	Arthralgie, Muskelbeschwerden (einschließlich Myalgie)
Selten:	Rhabdomyolyse
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>	
Häufig:	Abgeschlagenheit (<i>Fatigue</i>)
<i>Laborwerte:</i>	
Häufig:	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK)
Selten:	Anstieg der Amylase
<p>¹ Diese Nebenwirkungen wurden durch Überwachung von Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nach der Markteinführung identifiziert. Die Häufigkeitskategorie „selten“ wurde basierend auf Berichten nach der Markteinführung abgeschätzt.</p> <p>² In Kombination mit erhöhten Transaminasen.</p>	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Änderungen der Laborwerte

Die Anwendung von Dolutegravir zusammen mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln wurde mit Anstiegen der Serum-Kreatininwerte assoziiert, die in der ersten Behandlungswoche auftraten. Mit Dolutegravir plus Lamivudin traten Anstiege der Serum-Kreatininwerte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen auf und blieben bis zur Woche 48 stabil. In den gepoolten GEMINI-Studien wurde nach 48 Behandlungswochen eine mittlere Änderung von 10,3 $\mu\text{mol/l}$ (Spanne von -36,3 bis 55,7 $\mu\text{mol/l}$)

gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Diese Änderungen stehen im Zusammenhang mit der inhibierenden Wirkung von Dolutegravir auf renale tubuläre Kreatinintransporter. Die Änderungen werden als klinisch nicht relevant erachtet und spiegeln keine Änderung der glomerulären Filtrationsrate wider.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

In die Phase-III-Studien für Dolutegravir als Einzelpräparat konnten Patienten mit einer Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion eingeschlossen werden, sofern die Ausgangswerte der Leberfunktionstests nicht über dem Fünffachen der oberen Normbereichsgrenze (ULN) lagen. Insgesamt war das Sicherheitsprofil bei Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion vergleichbar mit jenem bei Patienten ohne Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion, obwohl die Rate der AST- und ALT-Anomalien in der Subgruppe mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion in allen Behandlungsarmen höher war. Erhöhte, mit einem Immun-Rekonstitutions-Syndrom vereinbare Leberfunktionswerte wurden bei einigen Patienten mit Hepatitis-B- und/oder Hepatitis-C-Koinfektion zu Beginn der Behandlung mit Dolutegravir beobachtet, insbesondere in Fällen, in denen die Therapie der Hepatitis B abgebrochen wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Immun-Rekonstitutions-Syndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) kann sich eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Auch über das Auftreten von Autoimmunerkrankungen (wie z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) wurde berichtet; der Zeitpunkt des Auftretens ist jedoch variabler, und diese Ereignisse können erst viele Monate nach Behandlungsbeginn auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten aus klinischen Studien zu den Effekten von Dovato bei Kindern und Jugendlichen vor. Die Einzelwirkstoffe wurden bei Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren) untersucht.

Basierend auf den begrenzten verfügbaren Daten mit Dolutegravir oder Lamivudin als Einzelpräparat in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung von Jugendlichen (im Alter von 12 bis 17 Jahren), traten keine Nebenwirkungen auf, die über die bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen hinausgehen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach einer akuten Überdosierung von Dolutegravir oder Lamivudin wurden keine spezifischen Symptome oder Anzeichen identifiziert, welche über die aufgeführten Nebenwirkungen hinausgehen.

Für eine Überdosierung von Dovato ist keine spezifische Behandlung verfügbar. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient die jeweils geeignete unterstützende Behandlung erhalten und entsprechend überwacht werden. Da Lamivudin dialysierbar ist, kann eine Hämodialyse bei der Behandlung der Überdosierung durchgeführt werden, obwohl dieses nicht gezielt untersucht wurde. Da Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung aufweist, ist es unwahrscheinlich, dass es durch Dialyse in nennenswertem Maße entfernt wird.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur systemischen Anwendung, Antivirale Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, Kombinationen, ATC-Code: J05AR25

Wirkmechanismus

Dolutegravir hemmt die HIV-Integrase, indem es an das aktive Zentrum der Integrase bindet und den für den Replikationszyklus des HI-Virus essenziellen Strangtransfer bei der Integration der retroviralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) hemmt.

Lamivudin hemmt über seinen aktiven Metaboliten 5'-Triphosphat (TP) (ein Cytidin-Analogon) die reverse Transkriptase von HIV-1 und HIV-2 durch den Einbau des Monophosphats in die virale DNA-Kette. Dadurch kommt es zum Kettenabbruch. Lamivudin-Triphosphat zeigt eine signifikant geringere Affinität zu den DNA-Polymerasen der Wirtszellen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität in vitro

Dolutegravir und Lamivudin inhibieren nachweislich die Replikation von Laborstämmen und klinischen HIV-Isolaten in einer Reihe von Zelltypen, einschließlich transformierte T-Zelllinien, Monozyten/Makrophagen-basierte Linien und Primärkulturen von aktivierten mononukleären peripheren Blutzellen (PMBCs) und Monozyten/Makrophagen. Die für eine 50%ige Hemmung (IC_{50} – halbmaximale inhibitorische Konzentration) der Virusreplikation notwendige Wirkstoffkonzentration variierte je nach Virus- und Wirtszellentyp.

Der IC_{50} -Wert für Dolutegravir lag für verschiedene Laborstämmen in PMBCs bei 0,5 nM und reichte in MT-4-Zellen von 0,7 bis 2 nM. Ähnliche IC_{50} -Werte wurden bei klinischen Isolaten ermittelt, ohne größere Unterschiede zwischen den Subtypen; bei einer Serie von 24 HIV-1-Isolaten (*Clade* A, B, C, D, E, F und G sowie Gruppe O) betrug der mittlere IC_{50} -Wert 0,2 nM (Bereich 0,02 bis 2,14). Die mittlere IC_{50} für 3 HIV-2-Isolate betrug 0,18 nM (Bereich 0,09 bis 0,61).

Die Schwankungsbreite der medianen oder mittleren IC_{50} -Werte für Lamivudin bei HIV-1-Laborstämmen betrug 0,007 bis 2,3 μ M. Die mittlere IC_{50} bei HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämmen lag im Bereich von 0,16 bis 0,51 μ M für Lamivudin. Bei mononukleären Zellen des peripheren Blutes betrug die Schwankungsbreite der IC_{50} -Werte für Lamivudin bei HIV-1-Subtypen (A-G) 0,001 bis 0,170 μ M, bei Gruppe-O-Subtypen 0,030 bis 0,160 μ M und bei HIV-2-Isolaten 0,002 bis 0,120 μ M.

HIV-1-Isolate (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; und Subtypen C oder CRF_AC, n = 13) von 37 unbehandelten afrikanischen oder asiatischen Patienten waren gegenüber Lamivudin empfindlich (IC_{50} -Änderungen < 3,0-fach). Isolate der O-Gruppe von antiviral nicht vorbehandelten Patienten, die auf Empfindlichkeit gegen Lamivudin getestet wurden, waren hochempfindlich.

Wirkung von humanem Serum

In 100 % humanem Serum lag für Dolutegravir im Mittel eine 75-fache Änderung der Aktivität vor, was in einer proteinkorrigierten IC_{90} von 0,064 μ g/ml resultierte. Lamivudin weist über den therapeutischen

Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (weniger als 36 %).

Resistenz

Dovato wird angewendet, wenn keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin vorliegen (siehe Abschnitt 4.1). Für Informationen zur *In-vitro*-Resistenz und zur Kreuzresistenz gegenüber anderen Wirkstoffen der Integrase- und NRTI-Klasse, sollten die entsprechenden Fachinformationen von Dolutegravir und Lamivudin zu Rate gezogen werden.

Bei keinem der zwölf Patienten in der Dolutegravir plus Lamivudin-Gruppe oder der neun Patienten in der Dolutegravir plus Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin-FDC-Gruppe, die die virologischen Abbruchkriterien bis Woche 144 in den Studien GEMINI-1 (204861) und GEMINI-2 (205543) erfüllten, traten behandlungsbedingte Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder der NRTIs auf.

Bei nicht vorbehandelten Patienten, die in Phase IIb und Phase III Dolutegravir + 2 NRTIs erhielten, zeigte sich keine Resistenzentwicklung gegen die Klasse der Integrase-Inhibitoren oder gegen die Klasse der NRTIs (n = 1.118, Nachbeobachtung von 48-96 Wochen).

Effekte auf das Elektrokardiogramm

Bei Überschreitung der klinischen Dosis von Dolutegravir um etwa das 3-Fache traten keine relevanten Effekte auf das QTc-Intervall auf. Eine ähnliche Studie mit Lamivudin wurde nicht durchgeführt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht vorbehandelte Patienten

Der Nachweis der Wirksamkeit von Dovato wird gestützt durch zwei identische, 148 Wochen andauernde, randomisierte, doppelblinde, multizentrische Phase III Nichtunterlegenheits-Studien GEMINI-1 (204861) und GEMINI-2 (205543) mit parallelen Gruppen. Insgesamt wurden 1433 HIV-1-infizierte, antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene Patienten in den Studien behandelt. Patienten, die beim Screening eine Plasma HIV-1-RNA von 1000 Kopien/ml bis \leq 500.000 Kopien/ml aufwiesen, wurden eingeschlossen. Die Patienten wurden entweder mit einem einmal täglichen Arzneimittelregime aus zwei antiretroviralen Wirkstoffen bestehend aus Dolutegravir 50 mg plus Lamivudin 300 mg oder mit einmal täglich Dolutegravir 50 mg plus Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin 245/200 mg behandelt. Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit jeder GEMINI-Studie war der Anteil an Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA $<$ 50 Kopien/ml in Woche 48 (Snapshot-Algorithmus für die ITT-E-Population). Die doppelblinde Therapie wird bis zur Woche 96 fortgesetzt, gefolgt von einer unverblindeten Therapiephase bis zur Woche 148.

In der gepoolten Analyse betrug das mediane Alter der Patienten zu Studienbeginn 33 Jahre; 15 % waren weiblich, 69 % kaukasischer Abstammung, 9 % gehörten der CDC-Klasse 3 (AIDS) an, 20 % hatten eine HIV-1-RNA $>$ 100.000 Kopien/ml und 8% hatten eine CD4⁺-Zellzahl von weniger als 200 Zellen pro mm³. Diese Eigenschaften waren zwischen den Studien und den Behandlungsarmen ähnlich.

In der primären Analyse zu Woche 48 war Dolutegravir plus Lamivudin gegenüber der Fixkombination (FDC) Dolutegravir plus Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin in den GEMINI-1 und GEMINI-2-Studien nicht unterlegen. Dies wurde durch die gepoolte Analyse unterstützt, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Virologisches Ansprechen auf die randomisierte Behandlung in den GEMINI-Studien zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus)

	Gepoolte Daten aus GEMINI-1 und GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	91 %	93 %
Behandlungsunterschied[†] (95 %-iges Konfidenzintervall)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Virologisches Nicht-Ansprechen	3 %	2 %
<u>Gründe</u>		
Daten im Untersuchungsfenster und ≥ 50 Kopien/ml	1 %	< 1 %
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	< 1 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen und ≥ 50 Kopien/ml	< 1 %	< 1 %
Wechsel der ART	< 1 %	< 1 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	6 %	5 %
<u>Gründe</u>		
Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	1 %	2 %
Abbruch der Studie aus anderen Gründen	4 %	3 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster aber weiterhin in der Studie	< 1 %	0 %
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml nach Kovariablen zu Studienbeginn		
	n/N (%)	n/N (%)
Ausgangswert Viruslast im Plasma (Kopien/ml)		
≤ 100.000	526/576 (91 %)	531/564 (94 %)
> 100.000	129/140 (92 %)	138/153 (90 %)
Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl (Zellen/mm³)		
≤ 200	50/63 (79 %)	51/55 (93 %)
> 200	605/653 (93 %)	618/662 (93 %)
HIV-1-Subtyp		
B	424/467 (91 %)	452/488 (93 %)
A	84/86 (98 %)	74/78 (95 %)
Andere	147/163 (90 %)	143/151 (95 %)
Geschlecht		
Männlich	555/603 (92 %)	580/619 (94 %)
Weiblich	100/113 (88 %)	89/98 (91 %)
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasische Abstammung Afroamerikanische/ Afrikanische Abstammung/Andere	451/484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
	204/232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

* Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stimmen mit denen der individuellen Studien überein, für die der primäre Endpunkt (Unterschied am Anteil der Patienten < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 basierend auf dem Snapshot-Algorithmus für Dolutegravir + Lamivudin verglichen mit Dolutegravir plus

Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin-FDC) erfüllt wurde. Der adjustierte Unterschied betrug -2,6 (95 % KI: -6,7; 1,5) für GEMINI-1 und -0,7 (95 % KI: -4,3; 2,9) für GEMINI-2, bei einer vordefinierten Nichtunterlegenheitsgrenze von 10 %.

† Basierend auf einer CMH-stratifizierten Analyse, die für die folgenden Baseline-Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: Plasma HIV-1-RNA (≤ 100.000 Zellen/ml vs. > 100.000 Zellen/ml) und CD4⁺-Zellzahl (≤ 200 Zellen/mm³ vs. > 200 Zellen/mm³); gepoolte Analyse auch nach Studien stratifiziert; bewertet unter Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 10 %.

N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm

Zu Woche 96 und 144 der GEMINI-Studien war die untere Grenze des 95 %-igen Konfidenzintervalls für den adjustierten Behandlungsunterschied bezüglich der Anteile der Patienten mit einer HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml (Snapshot) größer als die Nichtunterlegenheitsgrenze von -10 %, sowohl für die individuellen Studien als auch für die gepoolte Analyse, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Virologisches Ansprechen auf die randomisierte Behandlung in den GEMINI-Studien zu Woche 96 und 144 (Snapshot-Algorithmus)

	Gepoolte Daten aus GEMINI-1 und GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	Woche 96		Woche 144	
HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Behandlungsunterschied[†] (95 %-iges Konfidenzintervall)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Virologisches Nicht-Ansprechen	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Gründe</u>				
Daten im Untersuchungsfenster und ≥ 50 Kopien/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen und ≥ 50 Kopien/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Wechsel der ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 96/Woche 144	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Gründe</u>				
Abbruch der Studie aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	3 %	3 %	4 %	4 %
Abbruch der Studie aus anderen Gründen	8 %	5 %	11 %	9 %
Loss to follow-up	3 %	1 %	3 %	3 %
Einverständniserklärung widerrufen	3 %	2 %	4 %	3 %
Abweichungen vom Protokoll	1 %	1 %	2 %	1 %
Entscheidung des Arztes	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster aber weiterhin in der Studie	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

* Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stimmen mit denen der individuellen Studien überein.

† Basierend auf einer CMH-stratifizierten Analyse, die für die folgenden Baseline-Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: Plasma HIV-1-RNA (≤ 100.000 Zellen/ml vs. > 100.000 Zellen/ml) und CD4⁺-Zellzahl (≤ 200 Zellen/mm³ vs. > 200 Zellen/mm³); gepoolte Analyse auch nach Studien stratifiziert; bewertet unter Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 10 %.

N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm

Die mittlere Zunahme der CD4⁺-T-Zellzahlen zu Woche 144 betrug 302 Zellen/mm³ im Dolutegravir plus Lamivudin-Arm und 300 Zellen/mm³ im Dolutegravir plus Tenofovir/Emtricitabin-Arm.

Virologisch supprimierte Patienten

Die Wirksamkeit von Dolutegravir/Lamivudin bei virologisch supprimierten Patienten wird gestützt von Daten aus einer randomisierten, unverblindeten Studie (TANGO [204862]). Es wurden insgesamt 741 HIV-1-infizierte Erwachsene ohne Nachweis einer Resistenz gegenüber der Klasse der NRTIs oder Integrase-Inhibitoren (INSTI) in den Studien behandelt, die zuvor auf einem stabilen supprimierenden Tenofoviralfenamid-basierten Regime (TBR) waren. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten bis zu 200 Wochen lang entweder Dolutegravir/Lamivudin-FDC oder weiterhin ein TBR. Die Randomisierung wurde nach der zu Studienbeginn angewendeten Core Agent-Substanzklasse stratifiziert (Protease-Inhibitor [PI], INSTI oder nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NNRTI]). Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (virologisches Nicht-Ansprechen) gemäß der FDA-Snapshot-Kategorie zu Woche 48 (unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung).

Zu Studienbeginn betrug das mediane Alter der Patienten 39 Jahre, 8 % waren Frauen und 21 % nicht-kaukasischer Abstammung, 5 % gehörten der CDC-Klasse C (AIDS) an und 98 % der Patienten hatten einen Ausgangswert der CD4⁺-Zellzahl von ≥ 200 Zellen/mm³; diese Eigenschaften waren in beiden Behandlungsarmen ähnlich. Vor Tag 1 waren die Patienten im Durchschnitt rund 3 Jahre lang auf einer antiretroviralen Therapie (ART); ungefähr 80 % erhielten bei Studienbeginn eine INSTI-basierte TBR (überwiegend Elvitegravir/c).

Im primären Endpunkt zu Woche 48 war Dolutegravir/Lamivudin nicht unterlegen gegenüber einem TBR; in beiden Armen trat bei < 1 % der Patienten ein virologisches Nicht-Ansprechen (HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml) auf (Tabelle 5).

Tabelle 5: Virologisches Ansprechen auf die randomisierte Behandlung in der TANGO-Studie zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus)

	DTG/3TC N = 369	TBR N = 372
HIV-1 RNA < 50 Kopien/ml*	93 %	93 %
Virologisches Nicht-Ansprechen (≥ 50 Kopien/ml)**	< 1 %	< 1 %
Behandlungsunterschied[†] (95 %-iges Konfidenzintervall)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
Gründe für virologisches Nicht-Ansprechen:		
Daten im Untersuchungsfenster und ≥ 50 Kopien/ml	0 %	0 %
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	0 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen und ≥ 50 Kopien/ml	< 1 %	0 %
Wechsel der ART	0 %	0 %
Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48	7 %	6 %
Gründe		
Abbruch aufgrund von unerwünschtem Ereignis oder Tod	3 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen	3 %	6 %
Fehlende Daten im Untersuchungsfenster aber weiterhin in der Studie	0 %	< 1 %

* Auf der Grundlage einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 8 % ist DTG/3TC in der sekundären Analyse zu Woche 48 nicht unterlegen gegenüber TBR (Anteil der Patienten mit < 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA),

** Auf Grundlage einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 4 % ist DTG/3TC in der primären Analyse zu Woche 48 nicht unterlegen gegenüber TBR (Anteil der Patienten mit Plasma-HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml).

† Basierend auf einer CMH-stratifizierten Analyse, die für die Substanzklasse des Core Agents (PI, NNRTI, INSTI) zu Studienbeginn angepasst wurde.

N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm; TBR = Tenofoviralfenamid-basiertes Regime.

Die Behandlungsergebnisse in den Behandlungsarmen zu Woche 48 waren über den Stratifizierungsfaktor, die Core Agent-Substanzklasse zu Studienbeginn und in den Subgruppen nach Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, der CD4⁺-Zellzahl zu Baseline, dem CDC-Stadium der HIV-Erkrankung und Ländern vergleichbar. Die mediane Veränderung der CD4⁺-Zellzahl zu Woche 48 gegenüber dem Ausgangswert betrug 22,5 Zellen pro mm³ bei Patienten, die auf Dolutegravir/Lamivudin umgestellt wurden und 11,0 Zellen pro mm³ bei Patienten, die auf einem TBR blieben.

Zu Woche 96 der TANGO-Studie war der Anteil an Patienten mit einer HIV-1-RNA ≥ 50 Kopien/ml (Snapshot) 0,3 % bzw. 1,1 % im Dolutegravir/Lamivudin-Arm bzw. in den TBR-Gruppen. Auf Grundlage einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 4 % blieb Dolutegravir/Lamivudin nicht unterlegen gegenüber TBR, da die obere Grenze des 95 %-igen Konfidenzintervalls für den adjustierten Behandlungsunterschied (-2,0 %; 0,4 %) geringer als 4 % für die ITT-E-Population war.

Die mediane Veränderung der CD4⁺-T-Zellzahlen zu Woche 96 gegenüber dem Ausgangswert betrug 61 Zellen/mm³ im Dolutegravir/Lamivudin-Arm und 45 Zellen/mm³ im TBR-Arm.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Dovato oder die Anwendung des 2-Drug Regimens aus Dolutegravir plus Lamivudin (als Einzelpräparate) wurde bei Kindern oder Jugendlichen nicht untersucht.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Dovato eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung der HIV-Infektion gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei einer Verabreichung im nüchternen Zustand wurde für Dolutegravir die Bioäquivalenz bezüglich C_{max} gezeigt, wenn Dovato mit der gleichzeitigen Anwendung von 50 mg Dolutegravir mit 300 mg Lamivudin verglichen wurde. Dolutegravir AUC_{0-t} war für Dovato 16 % höher als bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir 50 mg mit 300 mg Lamivudin. Dieser Anstieg wird nicht als klinisch relevant angesehen.

Bei einer Verabreichung im nüchternen Zustand wurde die Bioäquivalenz für Lamivudin-AUC erreicht, wenn Dovato mit der gleichzeitigen Anwendung von 50 mg Dolutegravir mit 300 mg Lamivudin verglichen wurde. Lamivudin C_{max} war für Dovato 32 % höher als bei einer gleichzeitigen Anwendung von Dolutegravir 50 mg mit 300 mg Lamivudin. Die höhere Lamivudin-C_{max} wird nicht als klinisch relevant angesehen.

Resorption

Dolutegravir und Lamivudin werden nach Einnahme rasch resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Dolutegravir wurde nicht untersucht. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral angewendetem Lamivudin bei Erwachsenen beträgt ungefähr 80 bis 85 %. Für Dovato beträgt bei einer Verabreichung im nüchternen Zustand die mittlere Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) 2,5 Stunden für Dolutegravir und 1,0 Stunde für Lamivudin.

Dolutegravir zeigt bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten eine ähnliche Exposition. Bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten wurden nach einer Einnahme von einmal täglich 50 mg Dolutegravir folgende pharmakokinetischen Parameter im Steady-State (geometrisches Mittel [% CV]) basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ermittelt: AUC₍₀₋₂₄₎ = 53,6 (27) ∞ g·h/ml, C_{max} = 3,67 (20) ∞ g/ml und C_{min} = 1,11 (46) ∞ g/ml. Nach oraler Mehrfachgabe von einmal täglich 300 mg Lamivudin über sieben Tage betragen der mittlere C_{max}-Wert (Variationskoeffizient) 2,04 μ g/ml (26 %) im Steady-State und der mittlere AUC_{0-24h}-Wert (Variationskoeffizient) 8,87 μ g·h/ml (21 %).

Die Einnahme einer einzelnen Dovato-Tablette zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die AUC_(0- ∞) und die C_{max} von Dolutegravir um 33 % bzw. 21 % und senkte die Lamivudin-C_{max} um 30 % im Vergleich

zum Nüchternzustand. Die Lamivudin-AUC_(0-∞) wurde von einer fettreichen Mahlzeit nicht beeinflusst. Diese Abweichungen sind klinisch nicht signifikant. Dovato kann mit und ohne eine Mahlzeit eingenommen werden.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen (Vd/F) von Dolutegravir ist 17-20 l. Aus Studien nach intravenöser Anwendung mit Lamivudin ist bekannt, dass das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen 1,3 l/kg beträgt.

Basierend auf *In-vitro*-Daten weist Dolutegravir eine hohe Plasmaproteinbindung auf (> 99 %). Die Bindung von Dolutegravir an Plasmaproteine ist unabhängig von der Dolutegravir-Konzentration. Das Konzentrationsverhältnis Gesamtblut zu Plasma der Arzneistoff-bezogenen Radioaktivität lag im Mittel zwischen 0,441 und 0,535, was darauf hinweist, dass die Bindung der Radioaktivität an zelluläre Blutbestandteile minimal ist. Der ungebundene Anteil von Dolutegravir im Plasma ist bei niedrigen Serumalbuminkonzentrationen (< 35 g/l) erhöht, wie bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung gezeigt. Lamivudin weist über den therapeutischen Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten *in vitro* und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (< 16 % bis 36 % zu Serumalbumin).

Dolutegravir und Lamivudin sind in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) nachweisbar. Bei 13 nicht vorbehandelten Patienten auf einem stabilen Regime aus Dolutegravir plus Abacavir/Lamivudin lag die mittlere Konzentration von Dolutegravir in der CSF bei 18 ng/ml (vergleichbar mit der Plasmakonzentration des ungebundenen Wirkstoffs und über der IC₅₀). 2 bis 4 Stunden nach oraler Anwendung betrug das durchschnittliche Verhältnis der Lamivudin-Konzentration in der CSF zu der im Serum ungefähr 12 %. Das genaue Ausmaß der ZNS-Penetration von Lamivudin und seine Korrelation mit einer klinischen Wirksamkeit sind nicht bekannt.

Dolutegravir ist im weiblichen und männlichen Genitaltrakt nachweisbar. Die AUC in der Zervikal- und Vaginalflüssigkeit, dem Zervikalgewebe und dem Vaginalgewebe entsprach 6-10 % der entsprechenden Plasma-AUC im Steady-State. Im Sperma betrug die AUC 7 % und im Rektalgewebe 17 % der entsprechenden Plasma-AUC im Steady-State.

Biotransformation

Dolutegravir wird hauptsächlich über UGT1A1 und in geringem Maße über CYP3A (9,7 % der gesamten Dosis, die in einer Studie zur Stoffmassenbilanz beim Menschen verabreicht wurde) metabolisiert. Dolutegravir ist die im Plasma überwiegend zirkulierende Verbindung. Die renale Ausscheidung in unveränderter Form ist gering (< 1 % der Dosis). 53 % der gesamten oralen Dosis werden unverändert im Stuhl ausgeschieden. Es ist nicht bekannt, ob dies vollständig oder teilweise auf einen nicht absorbierten Wirkstoff oder die biliäre Ausscheidung des Glucuronidat-Konjugats, das im Darmlumen weiter zur Ausgangsverbindung abgebaut werden kann, zurückzuführen ist. 32 % der gesamten oralen Dosis werden über den Urin ausgeschieden, hauptsächlich in Form des Ether-Glucuronids von Dolutegravir (18,9 % der Gesamtdosis), des *N*-dealkylierten Metaboliten (3,6 % der Gesamtdosis) und einem Metaboliten, der durch Oxidation am Benzyl-Kohlenstoff gebildet wird (3,0 % der Gesamtdosis).

Die Metabolisierung spielt bei der Elimination von Lamivudin eine untergeordnete Rolle. Lamivudin wird vor allem in unveränderter Form renal ausgeschieden. Die Wahrscheinlichkeit von metabolischen Arzneimittelwechselwirkungen mit Lamivudin ist aufgrund der wenig ausgeprägten hepatischen Metabolisierung (5 bis 10 %) gering.

Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro zeigte Dolutegravir keine direkte oder nur eine schwache Hemmung (IC₅₀ > 50 µM) der Enzyme Cytochrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 oder UGT2B7 bzw. der Transporter P-gp, BCRP, BSEP, Organische-Anionen-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, Multidrug Resistance-Related Protein (MRP) 2 oder MRP4. *In vitro* bewirkte Dolutegravir keine Induktion von CYP1A2, CYP2B6 oder CYP3A4.

Basierend auf diesen Daten ist nicht damit zu rechnen, dass Dolutegravir einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Arzneimitteln hat, die Substrate von wichtigen Enzymen oder Transportern sind (siehe Abschnitt 4.5).

In vitro war Dolutegravir kein Substrat der humanen Transportsysteme OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1.

In vitro inhibierte oder induzierte Lamivudin keine CYP-Enzyme (wie z. B. CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2D6) und zeigte keine oder eine schwache Hemmung von OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 oder MATE2-K. Es wird deshalb nicht erwartet, dass Lamivudin einen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Arzneimitteln hat, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

Lamivudin wird nicht wesentlich durch CYP-Enzyme metabolisiert.

Elimination

Dolutegravir hat eine terminale Halbwertszeit von ca. 14 Stunden. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse beträgt die scheinbare orale Clearance (CL/F) bei HIV-infizierten Patienten etwa 1 l/h.

Die beobachtete Eliminationshalbwertszeit für Lamivudin beträgt 18 bis 19 Stunden. Bei Patienten, die 300 mg Lamivudin einmal täglich erhielten, betrug die terminale intrazelluläre Halbwertszeit von Lamivudin-Triphosphat 16 bis 19 Stunden. Die mittlere systemische Clearance von Lamivudin beträgt ungefähr 0,32 l/h/kg, vorwiegend durch renale Clearance (> 70 %) über das Transportsystem für organische Kationen. Studien an Patienten mit Nierenfunktionsstörung zeigen, dass die Lamivudin-Ausscheidung durch eine Störung der Nierenfunktion beeinträchtigt wird. Eine Reduzierung der Dosis ist für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In einer randomisierten Dosisfindungsstudie (ING111521) zeigten HIV-1-infizierte Patienten, die mit einer Dolutegravir-Monotherapie behandelt wurden, eine schnelle und dosisabhängige antivirale Aktivität, mit einer mittleren Abnahme des HIV-1-RNA-Werts um 2,5 log₁₀ an Tag 11 für die 50 mg-Dosis. Dieses antivirale Ansprechen blieb in der 50 mg-Gruppe für 3 bis 4 Tage nach der letzten Dosis erhalten.

Besondere Patientengruppen

Kinder

Die Pharmakokinetik von Dolutegravir bei 10 antiretroviral vorbehandelten HIV-1-infizierten Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) zeigte, dass eine Dosierung von Dolutegravir 50 mg einmal täglich zu einer vergleichbaren Dolutegravir-Exposition führte, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurde, die Dolutegravir 50 mg einmal täglich erhielten.

Für Jugendliche, die eine tägliche Dosis von 300 mg Lamivudin einnehmen, liegen nur begrenzt Daten vor. Die pharmakokinetischen Parameter sind mit denen vergleichbar, die bei Erwachsenen ermittelt wurden.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse von Dolutegravir, bei der Daten von HIV-1-infizierten Erwachsenen herangezogen wurden, zeigte keinen klinisch relevanten Effekt des Alters auf die Dolutegravir-Exposition.

Zu Patienten, die älter als 65 Jahre sind, liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten vor.

Nierenfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten wurden für Dolutegravir und Lamivudin separat erhoben.

Die renale Ausscheidung von unverändertem Wirkstoff spielt für die Elimination von Dolutegravir eine untergeordnete Rolle. Bei Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wurde eine Studie zur Pharmakokinetik von Dolutegravir durchgeführt. Zwischen Probanden mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und den Kontrolldaten von gesunden Probanden wurden keine klinisch bedeutsamen pharmakokinetischen Unterschiede festgestellt. Dolutegravir wurde nicht bei Dialyse-Patienten untersucht, allerdings werden keine Unterschiede in der Exposition erwartet.

Studien mit Lamivudin zeigen, dass die Plasmakonzentrationen (AUC) bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung aufgrund der verringerten Ausscheidung erhöht sind.

Aufgrund der Daten für Lamivudin wird Dovato nicht bei Patienten mit Kreatinin-Clearance von < 50 ml/min empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten wurden für Dolutegravir und Lamivudin separat erhoben.

Dolutegravir wird in erster Linie über die Leber metabolisiert und ausgeschieden. Eine Einzeldosis von 50 mg Dolutegravir wurde bei 8 Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score B) und 8 gesunden, erwachsenen Probanden in einer Fallkontrollstudie angewendet. Während die Gesamt-Plasmakonzentration von Dolutegravir ähnlich war, wurde ein 1,5- bis 2-facher Anstieg der Exposition von ungebundenem Dolutegravir bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Die Auswirkung einer schweren Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir wurde nicht untersucht.

Daten von Patienten mit mittelgradiger bis schwerer Leberfunktionsstörung zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamivudin durch die Leberfunktionsstörung nicht signifikant beeinflusst wird.

Polymorphismen in Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass häufig auftretende Polymorphismen in Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen die Pharmakokinetik von Dolutegravir in einem klinisch bedeutsamen Ausmaß verändern. In einer Meta-Analyse mit pharmakogenomischen Daten, die in klinischen Studien bei gesunden Probanden gesammelt wurden, hatten Patienten mit UGT1A1-Genotypen (n = 7), die zu einem verzögerten Dolutegravir-Metabolismus führen, eine um 32 % geringere Dolutegravir-Clearance und eine um 46 % höhere AUC als Patienten mit Genotypen, die mit einem normalen Metabolismus via UGT1A1 assoziiert sind (n = 41).

Geschlecht

Populationspharmakokinetische Analysen unter Verwendung gepoolter pharmakokinetischer Daten aus klinischen Studien, in denen Erwachsene Dolutegravir oder Lamivudin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten, ließen keine klinisch relevanten geschlechtsspezifischen Effekte auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir oder Lamivudin erkennen. Es liegen keine Hinweise vor, dass eine Dosisanpassung von Dolutegravir oder Lamivudin erforderlich ist basierend auf geschlechtsspezifischen Effekten auf die PK-Parameter.

Ethnische Zugehörigkeit

Populationspharmakokinetische Analysen unter Verwendung gepoolter pharmakokinetischer Daten aus klinischen Studien, in denen Erwachsene Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten, ließen keine klinisch relevanten Effekte der ethnischen Zugehörigkeit auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir erkennen. Die Pharmakokinetik von Dolutegravir nach oraler Anwendung einer Einzeldosis bei japanischen Patienten schien vergleichbar mit den Parametern, die bei westlichen (USA) Patienten beobachtet wurden. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine Dosisanpassung von Dolutegravir oder Lamivudin aufgrund der Auswirkungen der Rasse auf die PK-Parameter erforderlich wäre.

Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion

Eine populationspharmakokinetische Analyse deutete darauf hin, dass eine Hepatitis-C-Koinfektion keinen klinisch relevanten Effekt auf die systemische Verfügbarkeit von Dolutegravir hat. Für Patienten mit einer Hepatitis-B-Koinfektion sind nur begrenzte Daten verfügbar (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es liegen keine Daten zum Einfluss der Kombination aus Dolutegravir und Lamivudin auf Tiere vor.

Mutagenität und Karzinogenität

Dolutegravir hat sich in *In-vitro*-Tests an Bakterien und Säugerzellkulturen sowie *in vivo* im Mikronukleus-Test an Nagetieren als nicht mutagen oder klastogen erwiesen. Lamivudin war in bakteriellen Tests nicht mutagen, inhibiert aber im Einklang mit anderen Nukleosidanaloga die zelluläre DNA-Replikation in *In-vitro*-Tests mit Säugetieren wie dem Mauslymphomassay. Die Ergebnisse von zwei *In-vivo*-Rattenmikronukleus-Tests mit Lamivudin waren negativ.

Lamivudin zeigte in den *In-vivo*-Studien keine genotoxische Aktivität.

Das karzinogene Potential einer Kombination aus Dolutegravir und Lamivudin wurde nicht untersucht. In Langzeitstudien an der Maus und der Ratte hat sich Dolutegravir als nicht karzinogen erwiesen. In Langzeitstudien zur Karzinogenität nach oraler Anwendung an Mäusen und Ratten zeigte Lamivudin kein karzinogenes Potential.

Reproduktionstoxikologische Studien

In Tierstudien zur Reproduktionstoxizität hat sich gezeigt, dass Dolutegravir und Lamivudin die Plazenta passieren.

Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Ratten von Tag 6 bis Tag 17 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich wurde keine maternale Toxizität, Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet (entspricht, bezogen auf die AUC nach einer Einzeldosis im Nüchternzustand, dem 37,2-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg). Bei oraler Verabreichung von Dolutegravir an trächtige Kaninchen von Tag 6 bis Tag 18 der Gestation in Dosierungen bis zu 1.000 mg/kg täglich wurde keine Entwicklungstoxizität oder Teratogenität beobachtet (entspricht, bezogen auf die AUC nach einer Einzeldosis im Nüchternzustand, dem 0,55-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg). Beim Kaninchen wurde bei 1.000 mg/kg (entspricht, bezogen auf die AUC nach einer Einzeldosis im Nüchternzustand, dem 0,55-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg) maternale Toxizität beobachtet (verminderte Futteraufnahme, verminderte/keine Ausscheidung von Stuhl/Harn, verminderte Gewichtszunahme).

In Tierstudien wirkte Lamivudin nicht teratogen, es gab aber Hinweise auf eine Erhöhung der frühen Embryoletalität bei Kaninchen bei relativ niedriger systemischer Exposition, vergleichbar der, die beim Menschen erzielt wird. Bei Ratten wurde selbst bei sehr hoher systemischer Exposition kein ähnlicher Effekt beobachtet.

Fertilitätsstudien an Ratten zeigten, dass Dolutegravir und Lamivudin keinen Effekt auf die männliche und weibliche Fertilität des Menschen haben.

Toxizität nach wiederholter Anwendung

Die Auswirkung einer Langzeitbehandlung mit hohen täglichen Dosen von Dolutegravir wurde in Toxizitätsstudien mit wiederholter oraler Verabreichung bei Ratten (bis zu 26 Wochen) und bei Affen (bis zu 38 Wochen) untersucht. Der primäre Effekt von Dolutegravir war eine gastrointestinale Unverträglichkeit oder Reizung bei Ratten und Affen bei Dosierungen, die, bezogen auf die AUC nach einer Einzeldosis im Nüchternzustand, zu systemischen Expositionen von ca. dem 28,5-Fachen bzw. dem 1,1-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg führen. Da die gastrointestinale (GI)

Unverträglichkeit vermutlich auf die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m² angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 30-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 11-Fachen der mg/m²-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Dosis von 50 mg entsprach.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Poly(*O*-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz
Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Povidon K29/32
Natriumstearyl fumarat

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Macrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige, weiße Flaschen aus HDPE (Polyethylen hoher Dichte) mit einem kindergesicherten Polypropylen-Verschluss und einem Polyethylen-beschichteten Hitzesiegel. Jede Packung besteht aus einer Flasche mit 30 Filmtabletten.

Mehrfachpackungen mit 90 (3 Packungen mit je 30) Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Juli 2019

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.