

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje dolutegravirum natricum ekvivalentní dolutegravirum 50 mg a lamivudinum 300 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oválné bikonvexní bílé potahované tablety o rozměru přibližně 18,5 x 9,5 mm s vyraženým „SV 137“ na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dovato je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg bez známé nebo suspektní rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo k lamivudině (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii přípravkem Dovato má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

#### Dávkování

*Dospělí a dospívající (od věku 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg).*

Doporučená dávka přípravku Dovato u dospělých a dospívajících je jedna tableta o síle 50 mg/300 mg jednou denně.

#### *Úprava dávky*

V případě potřeby úpravy dávky vzhledem k lékovým interakcím [např. s rifampicinem, karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, třezalkou tečkovanou, etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem nebo tipranavirem/ritonavirem, viz body 4.4 a 4.5] je dostupný přípravek se samotným dolutegravirem. V těchto případech se lékař řídí souhrnem údajů o přípravku pro dolutegravir.

#### *Zmeškaná dávka*

Zapomene-li pacient užít dávku přípravku Dovato, má užít Dovato, jakmile je to možné za předpokladu, že další dávka není plánována během následujících 4 hodin. Je-li další dávka plánována během 4 hodin, pacient zmeškanou dávku vynechá a pokračuje v obvyklém dávkovacím schématu.

#### *Starší pacienti*

O užívání přípravku Dovato u pacientů starších 65 let jsou omezené údaje. Není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

Dovato se nedoporučuje podávat pacientům s clearance kreatininu < 50 ml/min (viz bod 5.2).  
U pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A nebo B) není nutná úprava dávkování. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) nejsou dostupné žádné údaje, proto se má u těchto pacientů Dovato používat s opatrností (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Dovato u dětí ve věku nižším než 12 let nebo s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Perorální podání.

Dovato lze užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty transportéru organických kationtů (OCT) 2, mimo jiné včetně fampridinu (také známým jako dalfampridin; viz bod 4.5).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Přenos HIV

I když se prokázalo, že efektivní virová suprese způsobená antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno přijmout opatření k prevenci přenosu podle národních doporučení.

#### Hypersenzitivní reakce

U dolutegraviru byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které byly charakterizovány vyrážkou, konstitučními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně závažných jaterních reakcí. Jakmile se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivních reakcí (zahrnující mimo jiné závažnou vyrážku nebo vyrážku doprovázenou vzestupem hodnot jaterních enzymů, horečku, celkovou malátnost, únavu, bolest svalů nebo kloubů, puchýře, orální léze, konjunktivitidu, otok obličeje, eozinofilii, angioedém), je nutno léčbu přípravkem Dovato či jiným podezřelým přípravkem okamžitě ukončit. Je nutno monitorovat klinický stav včetně hladin jaterních aminotransferáz a bilirubinu. Prodlení ukončení léčby přípravkem Dovato či jinou podezřelou léčivou látkou po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožujícím alergickým reakcím.

#### Tělesná hmotnost a metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby se může vyskytnout vzestup tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Takové změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životního stylu. U lipidů je v některých případech průkaz souvislosti s léčbou, zatímco pro přírůstek tělesné hmotnosti přímý důkaz neexistuje. Hladiny lipidů a glukózy v krvi se monitorují podle stávajících doporučení pro léčbu HIV. Porucha lipidů se má léčit odpovídajícím klinickým postupem.

#### Porucha jater

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C a léčených kombinovanou antiretrovirovou léčbou je vyšší riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se řiďte také souhrny údajů o přípravku příslušných přípravků.

Dovato obsahuje lamivudin, který je účinný proti viru hepatitidy B. Dolutegravir takovou účinnost nemá. Monoterapie lamivudinem se většinou nepovažuje za adekvátní léčbu hepatitidy B, protože je vysoké riziko vývoje rezistence k viru hepatitidy B. Používá-li se Dovato u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B, je tedy většinou nutné další antivirotikum. Postupujte podle léčebných doporučení.

Ukončí-li se u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B léčba přípravkem Dovato, doporučuje se periodické monitorování jak testů funkce jater, tak i markerů replikace HBV, protože vysazení lamivudinu může vést k akutní exacerbaci hepatitidy.

Pacienti s existující poruchou funkce jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci abnormalit funkce jater a mají být monitorováni podle standardních doporučení. Pokud se prokáže zhoršování funkce jater, je nutno zvážit přerušení nebo ukončení léčby.

#### Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a vést k závažnému klinickému stavu nebo zhoršení symptomů. Většinou byly takové reakce pozorovány během prvních několika týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantní příklady jsou *cytomegalovirová retinitida*, generalizované a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie způsobená patogenem *Pneumocystis jiroveci* (často nazývaná PCP). Jakékoli symptomy zánětu je nutno vyhodnotit a je-li to nutné, zahájit léčbu. Ve stavu imunitní reaktivace byl hlášen také výskyt autoimunitních onemocnění (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), doba do nástupu je však variabilnější a k těmto příhodám může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby.

U některých pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C bylo na začátku léčby dolutegravirem pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů konzistentní se syndromem imunitní reaktivace. U současné infekce virem hepatitidy B a/nebo C se doporučuje monitorování jaterních funkcí (viz „Porucha jater“ výše v tomto bodě a také v bodě 4.8).

#### Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Analoga nukleosidů a nukleotidů mohou ovlivnit mitochondriální funkci různým stupněm, což je nejzřetelnější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Zde se objevila hlášení mitochondriální dysfunkce u HIV-negativních kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně nukleosidovým analogům; týkalo se to zejména režimů obsahujících zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky byly hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie a hyperlipasemie). Tyto reakce byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, konvulze, abnormální chování). Zda jsou tyto neurologické poruchy přechodné nebo trvalé, není v současnosti známo. Tyto nálezy je třeba zohlednit u všech dětí exponovaných *in utero* nukleosidovým nebo nukleotidovým analogům, které vykazují závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zejména neurologické nálezy. Tyto nálezy neovlivňují současná národní doporučení pro užívání antiretrovirové léčby u těhotných žen k prevenci vertikálního přenosu HIV.

#### Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, bisfosfonátů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé

expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

### Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit, že dolutegravir, lamivudin ani jiná antiretrovirová léčba infekci HIV nevyлéčí a že se u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti proto mají zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou těchto nemocí spojených s infekcí HIV.

### Lékové interakce

Doporučená dávka dolutegraviru při podávání s rifampicinem, karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, třezalkou tečkovanou, etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem nebo tipranavirem/ritonavirem je 50 mg dvakrát denně (viz bod 4.5).

Dovato se nemá podávat s antacidy obsahujícími polyvalentní kationty. Antacida obsahující polyvalentní kationty se doporučuje užívat 2 hodiny po užití přípravku Dovato nebo 6 hodin před ním (viz bod 4.5).

Užívá-li se s jídlem, lze Dovato a doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat v tutéž dobu. Je-li přípravek Dovato užíván nalačno, doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík se doporučuje podávat 2 hodiny po užití přípravku Dovato nebo 6 hodin před ním (viz bod 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrace metforminu. Při zahájení nebo ukončování podávání přípravku Dovato spolu s metforminem je třeba zvážít úpravu dávky metforminu, aby se udržela kontrola glykemie (viz bod 4.5). Metformin se vylučuje ledvinami, proto je při současné léčbě přípravkem Dovato důležité monitorovat funkci ledvin. Tato kombinace může u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu stupně 3a, tj. 45-59 ml/min) zvýšít riziko laktátové acidózy, doporučuje se tedy opatrnost. Je nutno důsledně zvážít snížení dávky metforminu.

Kombinace přípravku Dovato s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Dovato se nemá užívat s jakýmkoli jiným léčivým přípravkem obsahujícím dolutegravir, lamivudin nebo emtricitabin s výjimkou případů, kde je nutná úprava dávky dolutegraviru kvůli lékovým interakcím (viz bod 4.5).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

S přípravkem Dovato nebyly provedeny žádné studie interakcí. Dovato obsahuje dolutegravir a lamivudin, proto jakékoli interakce identifikované pro ně jednotlivě jsou relevantní pro Dovato. Mezi dolutegravirem a lamivudinem se neočekávají klinicky významné interakce.

### Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku dolutegraviru a lamivudinu

Dolutegravir je eliminován zejména metabolismem zprostředkovaným uridindifosfátglukuronosyltransferázou (UGT1)1A1. Dolutegravir je také substrátem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoproteinu (P-gp) a proteínu rezistence ke karcinomu prsu (BCRP). Současné podávání přípravku Dovato s jinými léčivými přípravky, které inhibují UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, a/nebo P-gp, může zvýšit koncentraci dolutegraviru v plazmě. Léčivé přípravky, které indukují tyto enzymy nebo transportéry, mohou snížit koncentraci dolutegraviru v plazmě a snížit jeho terapeutický účinek.

Absorpce dolutegraviru je snižována některými kovovými kationty obsaženými v některých antacidech a potravinových doplncích (viz tabulka 1).

Lamivudin je vylučován ledvinami. Aktivní renální sekrece lamivudinu do moči je zprostředkována OCT 2 a transportéry vylučování léčiv a toxinů (MATE1 a MATE2-K). Ukázalo se, že trimethoprim (inhibitor těchto transportérů) zvyšuje koncentraci lamivudinu v plazmě, výsledné zvýšení však nebylo klinicky významné (viz tabulka 1). Dolutegravir je inhibítozem OCT2 a MATE1, podle analýzy zkřížené studie však byly koncentrace lamivudinu podobné při současném podávání dolutegraviru i bez něj, což naznačuje, že dolutegravir nemá významný vliv na expozici lamivudinu *in vivo*. Lamivudin je také substrátem transportéru jaterního vstřebávání OCT1. Vzhledem k tomu, že eliminace játry má při clearance lamivudinu pouze malou roli, lékové interakce způsobené inhibicí OCT1 nemají pravděpodobně klinický význam.

Ačkoli je lamivudin substrátem BCRP a P-gp *in vitro*, vzhledem k jeho vysoké biologické dostupnosti (viz bod 5.2) podání inhibitorů těchto efluxních transportérů pravděpodobně nebude mít klinicky významný dopad na koncentrace lamivudinu.

### Účinek dolutegraviru a lamivudinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Dolutegravir neměl *in vivo* vliv na midazolam, test pro CYP3A4. Na základě *in vivo* a/nebo *in vitro* údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, jež jsou substráty důležitých enzymů nebo transportérů, jako např. CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (více informací viz bod 5.2).

Dolutegravir inhibuje *in vitro* renální transportér OCT2 a MATE1. *In vivo* byl u pacientů pozorován 10-14% pokles clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na transportu OCT2 a MATE-1). *In vivo* může dolutegravir zvyšovat koncentrace léčivých přípravků v plazmě, jejichž exkrece je závislá na OCT2 a/nebo MATE-1 (např. fampridinu [také známým jako dalfampridin], metformin) (viz tabulka 1 a bod 4.3).

*In vitro* inhiboval dolutegravir transportéry zpětného vstřebávání v ledvinách, transportéry organických aniontů (OAT)1 a OAT3. Na základě nedostatku účinku *in vivo* na farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je inhibice OAT1 *in vivo* nepravděpodobná. Inhibice OAT3 nebyla studována *in vivo*. Dolutegravir může zvyšovat koncentrace v plazmě léčivých přípravků, jejichž exkrece je závislá na OAT3.

*In vitro* byl lamivudin inhibítozem OCT1 a OCT2, klinický význam není znám.

Stanovené a teoretické interakce s vybranými antiretrovirovými a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou shrnuty v tabulce 1.

### Tabulka interakcí

Interakce mezi dolutegravirem, lamivudinem a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, beze změny jako „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C<sub>max</sub>“, koncentrace na konci dávkovacího intervalu jako „C<sub>τ</sub>“). Tabulka není úplným výčtem, je však reprezentativní pro studované skupiny.

**Tabulka 1: Lékové interakce**

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
<b>Antiretrovirotika</b>		
Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy		

Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy / dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓  AUC ↓ 71 %  C<sub>max</sub> ↓ 52 %  C<sub>τ</sub> ↓ 88 %</p> <p>Etravirin ↔  (indukce enzymů  UGT1A1 a CYP3A)</p>	Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižuje koncentrace dolutegraviru v plazmě. Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání etravirinu bez potencovaných inhibitorů proteázy (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔  AUC ↑ 11 %  C<sub>max</sub> ↑ 7 %  C<sub>τ</sub> ↑ 28 %</p> <p>Lopinavir ↔  Ritonavir ↔  Etravirin ↔</p>	Není nutná úprava dávky.
Darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓  AUC ↓ 25 %  C<sub>max</sub> ↓ 12 %  C<sub>τ</sub> ↓ 36 %</p> <p>Darunavir ↔  Ritonavir ↔  Etravirin ↔</p>	Není nutná úprava dávky.
Efavirenz / dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓  AUC ↓ 57 %  C<sub>max</sub> ↓ 39 %  C<sub>τ</sub> ↓ 75 %</p> <p>Efavirenz ↔ (historické kontroly)  (indukce enzymů  UGT1A1 a CYP3A)</p>	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících efavirenz je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání efavirenzu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Nevirapin / dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓  (Nebylo studováno, očekává se podobné snížení expozice jako u efavirenzu vzhledem k indukci)</p>	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících nevirapin je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání nevirapinu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Rilpivirin / dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔  AUC ↑ 12 %</p>	Není nutná úprava dávky.

	$C_{\max}$ ↑ 13 % $C_{\tau}$ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	
<i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Tenofovir-disoproxil  Emtricitabin, didanosin, stavudin, tenofovir-alafenamid, zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % $C_{\max}$ ↓ 3 % $C_{\tau}$ ↓ 8 % Tenofovir ↔  Interakce nebyly studovány	Při kombinaci přípravku Dovato s tenofovirem, didanosinem, stavudinem nebo zidovudinem není nutná úprava dávky.  Dovato se nedoporučuje v kombinaci s přípravky obsahujícími emtricitabin, protože jak lamivudin (v přípravku Dovato) tak i emtricitabin jsou analoga cytidinu (tzn. riziko intracelulárních interakcí), (viz bod 4.4).
<i>Inhibitory proteázy</i>		
Atazanavir / dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % $C_{\max}$ ↑ 50 % $C_{\tau}$ ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Atazanavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % $C_{\max}$ ↑ 34 % $C_{\tau}$ ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Není nutná úprava dávky.
Tipranavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % $C_{\max}$ ↓ 47 % $C_{\tau}$ ↓ 76 %  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících tipranavir/ritonavir je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání tipranaviru/ritonaviru (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Fosamprenavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % $C_{\max}$ ↓ 24 % $C_{\tau}$ ↓ 49 %  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Kombinace fosamprenavir/ritonavir snižuje koncentrace dolutegraviru, na základě omezených údajů to však nevedlo ke snížení účinku ve studiích fáze III. Není nutná úprava dávky.
Lopinavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 %	Není nutná úprava dávky.

	$C_{\max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_{24} \downarrow 6 \%$  Lopinavir $\leftrightarrow$ Ritonavir $\leftrightarrow$	
Darunavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 22 \%$ $C_{\max} \downarrow 11 \%$ $C\tau \downarrow 38 \%$  Darunavir $\leftrightarrow$ Ritonavir $\leftrightarrow$ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
<b>Jiná antivirotika</b>		
Daklatasvir / dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 33 \%$ $C_{\max} \uparrow 29 \%$ $C\tau \uparrow 45 \%$ Daklatasvir $\leftrightarrow$	Daklatasvir nezměnil koncentraci dolutegraviru v plazmě klinicky významným způsobem. Dolutegravir nezměnil koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky.
Ledipasvir / sofosbuvir / lamivudin (s abakavirem)	Lamivudin $\leftrightarrow$ Ledipasvir $\leftrightarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$	Není nutná úprava dávky.
Sofosbuvir / velpatasvir / dolutegravir	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Sofosbuvir $\leftrightarrow$ Velpatasvir $\leftrightarrow$	Není nutná úprava dávky.
Ribavirin	Interakce nebyla studována.  Klinicky významná interakce není pravděpodobná.	Není nutná úprava dávky.
<b>Antiinfektiva</b>		
Trimethoprim / sulfamethoxazol (kotrimoxazol) / lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně po 5 dní/300 mg jedna dávka)	Lamivudin: AUC $\uparrow 43 \%$ $C_{\max} \uparrow 7 \%$  Trimethoprim: AUC $\leftrightarrow$  Sulfamethoxazol: AUC $\leftrightarrow$  (inhibice transportérů organických kationtů)	Není nutná úprava dávky.
<b>Antituberkulótika</b>		
Rifampicin / dolutegravir	Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow 54 \%$ $C_{\max} \downarrow 43 \%$ $C\tau \downarrow 72 \%$ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících rifampicin je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání rifampicinu (pro tuto



		úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Rifabutin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
<b>Antiepileptika</b>		
Karbamazepin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících tyto metabolické induktory je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání těchto metabolických induktorů (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Fenobarbital / dolutegravir Fenytoin / dolutegravir Oxkarbazepin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, očekává se snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu).	
<b>Antihistaminika (antagonisté histaminových H2 receptorů)</b>		
Ranitidin	Interakce nebyly studovány.  Klinicky významná interakce není pravděpodobná.	Není nutná úprava dávky.
Cimetidin	Interakce nebyly studovány.  Klinicky významná interakce není pravděpodobná.	Není nutná úprava dávky.
<b>Cytostatika</b>		
Kladribin / lamivudin	Interakce nebyly studovány.  <i>In vitro</i> lamivudin inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě kombinace v klinickém použití. Některé klinické nálezy také naznačují možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem.	Současné podávání přípravku Dovato s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.4).
<b>Varia</b>		
<i>Sorbitol</i>		

Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudin	Jednorázová dávka perorálního roztoku lamivudinu 300 mg. Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Vyvarovat se chronického podávání přípravku Dovato s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol), je-li to možné. Zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1, nelze-li se současnému podávání vyhnout.
<i>Blokátor draslíkových kanálů</i>		
Fampridin (také známý jako dalfampridin)/dolutegravir	Fampridin ↑	Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání fampridinu s přípravkem Dovato je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Antacida a doplňky stravy</i>		
Antacida obsahující hořčík/hliník / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Antacida obsahující hořčík/hliník je třeba užívat s dostatečným časovým odstupem od podání přípravku Dovato (minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před ním).
Doplňky vápníku / dolutegravir (užívané nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	- Je-li užito s jídlem, lze Dovato a doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat v tutéž dobu. - Je-li přípravek Dovato podáván nalačno, tyto doplňky je třeba užívat minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před podáním přípravku Dovato.
Doplňky železa / dolutegravir (užívané nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Stanovené snížené expozice dolutegraviru byly pozorovány při užívání dolutegraviru a těchto doplňků nalačno. Při stavu sytosti byly změny expozice po užití společně s doplňkem vápníku nebo železa modifikovány vlivem potravy, což vedlo k expozici podobné jako při podání dolutegraviru nalačno.
Multivitaminy (obsahující vápník, železo a hořčík) / dolutegravir (užívané nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Kortikosteroidy</i>		
Prednison / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Není nutná úprava dávky.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin / dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Jde-li o současné podávání	Při zahajování a ukončování současného podávání přípravku Dovato s metforminem je nutno zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zajistila

	s dolutegravirem 50 mg jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Jde-li o současné podávání s dolutegravirem 50 mg dvakrát denně: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s přípravkem Dovato nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem k možnosti zvýšeného rizika laktátové acidózy kvůli zvýšení koncentrace metforminu (viz bod 4.4).
<i>Rostlinné přípravky</i>		
Třezalka tečkovaná / dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, očekává se snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice, jako bylo pozorováno u karbamazepinu).	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících třezalku tečkovanou je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání třezalky tečkované (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
<i>Perorální antikoncepce</i>		
Ethinylestradiol (EE) a norgestromin (NGMN) / dolutegravir	Vliv dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Vliv dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir nemá farmakodynamický účinek na luteinizační hormon (LH), folikuly stimulující hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání s přípravkem Dovato není nutná úprava dávky perorální antikoncepce.

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají být poučeny o možném riziku vzniku defektu neurální trubice při užívání dolutegraviru (jedna z účinných látek přípravku Dovato, viz níže), včetně zvážení použití účinných antikoncepčních opatření.

Pokud žena plánuje otěhotnět, s pacientkou má být projednán poměr rizika a přínosu pokračující léčby přípravkem Dovato.

### Těhotenství

Bezpečnost a účinnost duálního režimu nebyly v těhotenství studovány.

Humánní zkušenosti ve studii provedené v Botswaně za účelem sledování výsledků porodů ukazují malý nárůst defektů neurální trubice; 7 případů na 3 591 porodů (0,19 %; 95 % CI 0,09 %, 0,40 %)

u matek, které dostávaly léčbu obsahující dolutegravir od doby početí oproti 21 případům na 19 361 porodů (0,11 %: 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) u matek, které dostávaly léčbu bez dolutegraviru od doby početí.

Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5–1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %). K většině defektů neurální trubice dochází během prvních 4 týdnů embryonálního vývoje plodu po početí (přibližně 6 týdnů po posledním menstruačním cyklu). V případě, že se těhotenství v prvním trimestru léčby přípravkem Dovato potvrdilo, má se s pacientkou, s ohledem na gestační věk a kritické časové období vývoje defektu neurální trubice, projednat poměr rizika a přínosu pokračování léčby přípravkem Dovato oproti převedení na jiný antiretrovirový léčebný režim.

Údaje analyzované z antiretrovirového registru těhotných nenaznačují zvýšené riziko výskytu závažných vrozených vad u více než 600 žen vystavených dolutegraviru v průběhu těhotenství, ale v současné době tyto údaje nepostačují k řešení rizika výskytu defektů neurální trubice.

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat nebyly zjištěny žádné nežádoucí výsledky vývoje ani defekty neurální trubice (viz bod 5.3). Bylo zjištěno, že dolutegravir u zvířat přestupuje přes placentu.

Více než 1 000 výsledků po expozici dolutegraviru během druhého a třetího trimestru neukazuje žádné známky zvýšeného rizika toxicity pro plod/novorozence. Dovato se může během druhého a třetího trimestru těhotenství užívat, pokud očekávaný přínos převyší potenciální riziko pro plod.

Velké množství údajů o používání lamivudinu těhotnými ženami (více než 5 200 případů z prvního trimestru) neukazuje na malformativní toxicitu.

Studie na zvířatech ukázaly, že lamivudin může inhibovat buněčnou replikaci DNA (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů není znám.

#### *Mitochondriální dysfunkce*

Prokázalo se, že analoga nukleosidů a nukleotidů *in vitro* a *in vivo* vyvolávají různý stupeň mitochondriálního poškození. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u HIV-negativních kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně nukleosidovým analogům (viz bod 4.4).

#### Kojení

Dolutegravir se vylučuje v malém množství do mateřského mléka. K dispozici nejsou dostatečné informace o účincích dolutegraviru u novorozenců/kojených dětí.

Na základě více než 200 párů matka/dítě léčených proti HIV jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených proti HIV velmi nízké (< 4 % koncentrací v mateřském séru) a progresivně se snižují na nedetekovatelné hladiny, když kojené dítě dosáhne věku 24 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti lamivudinu podávaného kojencům mladším než 3 měsíce.

Doporučuje se, aby ženy infikované HIV za žádných okolností nekojily své děti, aby se zabránilo přenosu HIV.

#### Fertilita

O účincích dolutegraviru nebo lamivudinu na mužskou nebo ženskou fertilitu nejsou dostupné žádné údaje. Studie na zvířatech neukazují na klinicky relevantní účinek na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Dovato nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, že při léčbě dolutegravirem byly hlášeny závratě a somnolence. Při posuzování pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu pacientův klinický stav a profil nežádoucích účinků přípravku Dovato.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy (3 %), průjem (2 %), nauzea (2 %) a insomnie (2 %).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem u dolutegraviru byla hypersenzitivní reakce, která zahrnovala vyrážku a závažné postižení jater (viz bod 4.4).

##### Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingových zkušeností jsou uvedeny v tabulce 2 podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 2 Souhrn nežádoucích účinků přípravku Dovato na základě klinické studie a postmarketingové zkušenosti s přípravkem Dovato a jeho jednotlivými složkami**

<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Méně časté:	neutropenie, anemie, trombocytopenie
Velmi vzácné:	čistá aplazie červené krevní řady
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Méně časté:	hypersenzitivita (viz bod 4.4), syndrom imunitní reaktivace (viz bod 4.4)
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Velmi vzácné:	laktátová acidóza
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Časté:	deprese, úzkost, insomnie, abnormální sny
Méně časté	sebevražedné myšlenky*, sebevražedné pokusy*  *zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	bolest hlavy
Časté:	závratě, somnolence
Velmi vzácné:	periferní neuropatie, parestézie
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	nauzea, průjem
Časté:	zvracení, flatulence, bolest břicha/diskomfort
Vzácné:	pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Méně časté:	hepatitida
Vzácné:	akutní selhání jater <sup>1</sup>
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté:	vyrážka, pruritus, alopecie
Vzácné:	angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	

Časté:	artralgie, onemocnění svalů (včetně myalgie)
Vzácné:	rhabdomyolýza
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Časté:	únava
<i>Vyšetření:</i>	
Časté:	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK) zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST)
Vzácné:	zvýšení hladiny amylázy
<sup>1</sup> Tento nežádoucí účinek byl identifikován při pozorování po uvedení na trh u dolutegraviru v kombinaci s jinými ARV. Kategorie frekvence jako vzácné byla určena na základě hlášení po uvedení na trh.	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Laboratorní abnormality*

Dolutegravir byl spojen se zvýšením hladiny sérového kreatininu, které se vyskytlo v prvním týdnu léčby při podávání s jinými antiretrovirovými. Zvýšení hladiny sérového kreatininu se vyskytovalo během prvních čtyř týdnů léčby dolutegravirem plus lamivudinem a přetrvávalo po 48 týdnů. Podle souhrnu studií GEMINI byla průměrná změna od výchozí hodnoty 10,3 μmol/l (rozmezí: -36,3 μmol/l až 55,7 μmol/l) pozorována po 48 týdnech léčby. Tyto změny jsou spojeny s inhibičním účinkem dolutegraviru na renální tubulární transportéry kreatininu. Změny nejsou považovány za klinicky relevantní a nevyvolávají změnu glomerulární filtrace.

#### *Současná infekce virem hepatitidy B nebo C*

Do studií fáze III se samotným dolutegravirem bylo umožněno vstoupit pacientům s infekcí virem hepatitidy B a/nebo C, pokud jaterní testy na počátku nepřesáhly 5násobek horní hranice normálu (ULN). Celkově byl bezpečnostní profil u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C podobný profilu pozorovanému u pacientů bez infekce virem hepatitidy B a/nebo C, i když podíly abnormalit AST a ALT byly vyšší v podskupině se současnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C ve všech léčených skupinách. Zvýšení hodnot jaterních testů konzistentní se syndromem imunitní reaktivity bylo pozorováno u některých jedinců s infekcí virem hepatitidy B a/nebo C na počátku léčby dolutegravirem, zejména u těch, kde byla ukončena léčba infekce virem hepatitidy B (viz bod 4.4).

#### *Metabolické parametry*

Během antiretrovirové léčby se mohou zvyšovat tělesná hmotnost, hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

#### *Osteonekróza*

Byly hlášeny případy osteonekrózy zejména u pacientů s celkově uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo po dlouhodobé expozici CART. Frekvence není známa (viz bod 4.4).

#### *Syndrom imunitní reaktivity*

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se mohou vyskytnout zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byla také hlášena autoimunitní onemocnění (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba do nástupu je však variabilní a tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

### Pediatrická populace

Neexistují klinická data ze studií o účinku přípravku Dovato u pediatrické populace. Jednotlivé složky byly sledovány u dospívajících (12 až 17 let).

Na základě dostupných omezených údajů pro samostatný dolutegravir nebo lamivudin použitý v kombinaci s jinými antiretrovirovými léky k léčbě dospívajících (12 až 17 let) nebyly pozorovány jiné nežádoucí účinky než ty, které byly pozorovány u dospělé populace.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Po akutním předávkování dolutegravirem nebo lamivudinem nebyly identifikovány specifické symptomy kromě symptomů uvedených jako nežádoucí účinky.

Neexistuje specifická léčba předávkování přípravkem Dovato. Dojde-li k předávkování, je nutno nasadit podpůrnou léčbu a pacienta dle potřeby monitorovat. Vzhledem k tomu, že lamivudin je dialyzovatelný, lze k léčbě předávkování použít kontinuální hemodialýzu, i když to nebylo studováno. Vzhledem k tomu, že se dolutegravir vysoce váže na bílkoviny v plazmě, není pravděpodobné, že by byl významně odstraněn dialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR25

#### Mechanismus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferových postupů integrace retroviróvé deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.

Lamivudin, prostřednictvím svého aktivního metabolitu 5'-trifosfátu (TP) (analogu cytidinu), inhibuje reverzní transkriptázu HIV-1 a HIV-2 inkorporací monofosfátové formy do řetězce virové DNA, což vede k ukončení řetězce. Lamivudin-trifosfát vykazuje významně nižší afinitu k hostitelským DNA polymerázám.

#### Farmakodynamické účinky

##### *Antivirová účinnost v buněčných kulturách*

Ukázalo se, že dolutegravir a lamivudin inhibují replikaci laboratorních kmenů a klinických izolátů HIV u mnoha typů buněk, včetně transformovaných T buněčných linií, linií odvozených od monocytů/makrofágů a primárních kultur aktivovaných mononukleárních buněk periferní krve (PMBC) a monocytů/makrofágů. Koncentrace léčivé látky nutné k 50% virové replikaci ( $IC_{50}$  – polovina maximální inhibiční koncentrace) se lišila podle viru a typu hostitelských buněk.

$IC_{50}$  pro dolutegravir proti různým laboratorním kmenům byla 0,5 nmol za použití PMBC; za použití MT-4 buněk byla v rozmezí 0,7–2 nmol. Podobné  $IC_{50}$  byly pozorovány u klinických izolátů bez velkého rozdílu mezi subtypy; v panelu 24 izolátů HIV-1 subtypů A, B, C, D, E, F a G a skupiny O byla průměrná hodnota  $IC_{50}$  0,2 nmol (rozmezí 0,02–2,14). Průměrná  $IC_{50}$  u 3 HIV-2 izolátů byla 0,18 nmol (rozmezí 0,09–0,61).

Medián hodnot nebo průměrné hodnoty  $IC_{50}$  pro lamivudin proti laboratorním kmenům HIV-1 byly v rozmezí 0,007 až 2,3  $\mu$ mol. Průměrné  $IC_{50}$  lamivudinu proti laboratorním kmenům HIV-2 (LAV2

a EHO) byly v rozmezí 0,16 až 0,51  $\mu\text{mol}$ . Průměrné hodnoty  $\text{IC}_{50}$  pro lamivudin proti subtypům HIV-1 (A-G) byly v rozmezí 0,001 až 0,170  $\mu\text{mol}$ , proti skupině O od 0,030 do 0,160  $\mu\text{mol}$  a proti izolátům HIV-2 od 0,002 do 0,120  $\mu\text{mol}$  v mononukleárních buňkách periferní krve.

Izoláty HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; a subtyp C nebo CRF\_AC, n=13) od 37 neléčených pacientů z Afriky a Asie byly citlivé k lamivudinu (násobná změna  $\text{IC}_{50} < 3,0$ ). Izoláty skupiny O od dosud neléčených pacientů testovaných na účinnost lamivudinu byly vysoce citlivé.

#### *Účinky lidského séra*

Ve 100% lidském séru byla průměrná změna aktivity dolutegraviru 75násobná, což vedlo k hodnotě  $\text{IC}_{90}$  upravené pro bílkoviny 0,064  $\mu\text{g/ml}$ . Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v celé terapeutické šíři a vykazuje nízkou vazbu na bílkoviny plazmy (méně než 36 %).

#### Rezistence

Přípravek Dovato je indikován při nepřítomnosti dokumentované rezistence ke třídě inhibitorů integrázy a k lamivudinu nebo bez podezření na ně (viz bod 4.1). Informace o rezistenci *in vitro* a zkřížené rezistenci k jiným látkám ze třídy integrázy a NRTI jsou k dispozici v souhrnech údajů o přípravku pro dolutegravir a lamivudin.

U žádného z jedenácti jedinců ve skupině léčené dolutegravirem plus lamivudinem, ani u sedmi jedinců ve skupině léčené dolutegravirem plus fixní kombinací tenofovir-disoproxil/emtricitabin, kteří splnili vylučovací virologická kritéria do 96. týdne studií GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543), se neobjevila rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo třídě NRTI vzniklá při léčbě.

U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + 2 NRTI ve studiích fáze IIB a fáze III nebyl pozorován vývoj rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo ke třídě NRTI (n=1 118, sledování 48-96 týdnů).

#### Účinky na EKG

U dolutegraviru nebyly pozorovány žádné relevantní účinky na QTc interval u dávek přesahujících klinickou dávku přibližně trojnásobně. S lamivudinem nebyla podobná studie provedena.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Jedinci dosud neléčení antiretrovirotiky

Účinnost přípravku Dovato je odvozena z údajů ze 2 identických 148týdenních randomizovaných dvojitě zaslepených multicentrických neinferiorních s paralelními skupinami, kontrolovaných studií fáze III GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543). V těchto studiích dostávalo léčbu celkem 1 433 dříve neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1. Jedinci byli zahrnuti po screeningu HIV-1 RNA v plazmě 1 000 kopií/ml až  $\leq 500\,000$  kopií/ml. Jedinci byli randomizováni do dvou léčebných režimů, dolutegravir 50 mg plus lamivudin 300 mg jednou denně nebo dolutegravir 50 mg plus tenofovir-disoproxil/emtricitabin 245/200 mg jednou denně. Primárním parametrem účinnosti pro studie GEMINI byl podíl jedinců s HIV-1 RNA v plazmě  $< 50$  kopií/ml ve 48. týdnu (Snapshot algoritmus pro ITT-E populaci). Dvojitě zaslepená léčba bude pokračovat až do 96. týdne s následující otevřenou léčbou až do 148. týdne.

Podle souhrnné analýzy byl na počátku léčby medián věku 33 let, 15 % bylo žen, 69 % bylo bělochů, 9 % bylo ve stádiu 3 CDC (AIDS), 20 % mělo HIV-1 RNA  $> 100\,000$  kopií/ml, 8 % mělo počet  $\text{CD4}^+$  buněk nižší než 200 buněk na  $\text{mm}^3$ ; tyto charakteristiky byly podobné mezi studii i rameny léčby.

Dle primární analýzy ve 48. týdnu byly ve studiích GEMINI-1 a GEMINI-2 dolutegravir plus lamivudin neinferiorní k fixní kombinaci dolutegravir plus tenofovir-disoproxil/emtricitabin. To bylo odvozeno ze souhrnné analýzy, viz tabulka 3.



**Tabulka 3 Virologické výstupy z randomizované studie GEMINI ve 48. týdnu (Snapshot algoritmus)**

	<b>GEMINI-1 a GEMINI-2 souhrnné údaje*</b>	
	<b>DTG + 3TC N=716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N=717</b>
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopií/ml</b>	91 %	93 %
<b>Rozdíl v léčbě<sup>†</sup></b> (95% interval spolehlivosti)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
<b>Bez virologické odpovědi</b>	3 %	2 %
<u>Důvody</u>		
Údaje v okně a ≥ 50 kopií/ml	1 %	< 1 %
Ukončeno kvůli nedostatku účinnosti	< 1 %	< 1 %
Ukončeno z jiných příčin a ≥ 50 kopií/ml	< 1 %	< 1 %
Změna ART	< 1 %	< 1 %
<b>Bez virologických údajů ve 48. týdnu</b>	6 %	5 %
<u>Důvody</u>		
Ukončení studie kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	1 %	2 %
Ukončení studie z jiných příčin	4 %	3 %
Chybějící údaje při kontrole, ale stále ve studii	< 1 %	0 %
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopií/ml podle počátečních kovariant</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Počáteční virová nálož v plazmě (kopie/ml)</b>		
≤ 100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
> 100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
<b>Počáteční CD4+ (buněk/mm<sup>3</sup>)</b>		
≤ 200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
> 200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
<b>HIV-1 subtyp</b>		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Další	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
<b>Pohlaví</b>		
Muži	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Ženy	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
<b>Rasa</b>		
Běloši	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afroameričané/pacienti afrického původu/ostatní	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

\* Výsledky souhrnné analýzy jsou v souladu s výsledky individuálních studií, kde bylo dosaženo primárního cíle (rozdíl v podílu < 50 kopií/ml HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu podle Snapshot algoritmu pro dolutegravir plus lamivudin oproti dolutegraviru plus fixní kombinaci tenofovir-disoproxil/emtricitabin). Upravený rozdíl byl -2,6 (95% CI: -6,7; 1,5) pro GEMINI-1 a 0,7 (95% CI: -4,3; 2,9) pro GEMINI-2 s předem specifikovaným neinferiorním limitem 10 %.

† Na základě CMH-stratifikované analýzy upravené pro následné počáteční stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě (≤ 100 000 kopií/ml vs. > 100 000 kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm<sup>3</sup> vs. > 200 buněk/mm<sup>3</sup>). Souhrnná analýza také stratifikovaná podle studie. Posuzováno s použitím neinferiorního limitu 10 %.

N = počet jedinců v každé léčebné skupině

V 96. týdnu studií GEMINI-1 a GEMINI-2 zůstala skupina užívající dolutegravir plus lamivudin (86 % s HIV-1 RNA v plazmě <50 kopií/ml [souhrnné údaje]) neinferiorní k fixní kombinaci dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin (90% s HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml [souhrnné údaje]). Upravený rozdíl v poměrech a 95% CI byl -3,4 % (-6,7; 0,0). Výsledky souhrnné analýzy byly v souladu s výsledky jednotlivých studií, pro které byl splněn sekundární cílový parametr (rozdíl v poměru < 50 kopií/ml HIV-1 RNA v plazmě v 96. týdnu podle Snapshot algoritmu pro dolutegravir plus lamivudin vs. fixní kombinace dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin). Upravené rozdíly -4,9

(95% CI: -9,8; 0,0) pro GEMINI-1 a -1,8 (95% CI: -6,4; 2,7) pro GEMINI-2 byly v předem stanoveném limitu neinferiority -10%.

V 96. týdnu bylo průměrné zvýšení počtu CD4+ T-buněk 269 v rameni dolutegravir plus lamivudin a 259 v rameni dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin.

#### *Virologicky suprimovaní jedinci*

Účinnost dolutegraviru/lamivudinu u virologicky suprimovaných subjektů je podpořena daty z randomizované, otevřené klinické studie (TANGO [204862]). Do studie bylo zařazeno celkem 741 dospělých HIV-1 infikovaných subjektů, bez jakéhokoli důkazu o rezistenci na NRTI nebo ke třídě inhibitorů integrázy (INSTI), kteří byli virologicky suprimováni a léčeni stabilním režimem obsahujícím tenofovir-afafenamid (TBR). Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 a dostávaly fixní kombinaci dolutegravir/lamivudin nebo pokračovaly v TBR po dobu až 200 týdnů. Randomizace byla stratifikována dle výchozích agens (inhibitor proteázy [PI], INSTI nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy [NNRTI]). Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě  $\geq 50$  kopií/ml (bez virologické odpovědi) ve 48. týdnu podle FDA Snapshot kategorie (upraveno pro randomizační stratifikační faktor).

Na počátku studie byl medián věku subjektů 39 let, 8 % bylo žen a 21 % nebyli běloši, 5 % bylo ve stádiu CDC třídy C (AIDS) a 98 % subjektů mělo výchozí počet CD4+ buněk  $\geq 200$  buněk/mm<sup>3</sup>; tyto charakteristiky byly podobné mezi léčebnými rameny. Subjekty byly v mediánu přibližně 3 roky na ART před započítáním studie, převážně na TBR založeném na INSTI (přibližně 80 %), zejména na režimu s elvitegravirem/kobicistatem.

Primární analýza prokázala, že ve 48. týdnu je režim dolutegravir/lamivudin neinferiorní k TBR, přičemž u <1 % subjektů v obou ramenech dochází k virologickému selhání (HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopií/ml) (tabulka 4).

**Tabulka 4 Virologické výstupy z randomizované studie TANGO ve 48. týdnu (Snapshot algoritmus)**

	<b>DTG/3TC N=369</b>	<b>TBR N=372</b>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopií/ml*</b>	93%	93%
<b>Bez virologické odpovědi (<math>\geq 50</math> kopií/ml)**</b>	<1%	<1%
<b>Rozdíl v léčbě<sup>†</sup> (95% interval spolehlivosti)</b>	-0,3 (-1,2; 0,7)	
<b><u>Bez virologické odpovědi - důvody:</u></b>		
Údaje v okně a $\geq 50$ kopií/ml	0%	0%
Ukončeno kvůli nedostatku účinnosti	0%	<1%
Ukončeno z jiných příčin a $\geq 50$ kopií/ml	<1%	0%
Změna ART	0%	0%
<b><u>Bez virologických údajů ve 48. týdnu</u></b>	7%	6%
<b><u>Důvody</u></b>		
Ukončení studie kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	3%	<1%
Ukončení studie z jiných příčin	3%	6%
Chybějící údaje při kontrole, ale stále ve studii	0%	<1%

\*Na základě 8% neinferiorního limitu je ve 48. týdnu DTG/3TC neinferiorní k TBR dle sekundární analýzy (podíl subjektů, které dosáhly HIV-1 RNA v plazmě <50 kopií/ml).

\*\*Na základě 4% neinferiorního limitu je ve 48. týdnu DTG/3TC neinferiorní k TBR dle primární analýzy (podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě  $\geq 50$  kopií/ml).

†Na základě CMH-stratifikované analýzy upravené pro výchozí třídu třetího agens (PI, NNRTI, INSTI). N = počet subjektů v každé léčebné skupině; TBR = léčebný režim obsahující tenofovir-afafenamid.

Výsledky léčby mezi léčebnými rameny v týdnu 48. byly podobné napříč stratifikačním faktorem, výchozí třídy třetího agens režimu a napříč podskupinami podle věku, pohlaví, rasy, výchozího počtu

buněk CD4+, stadia onemocnění CDC HIV a zemím. Medián změny z výchozího počtu CD4+ v týdnu 48. byl 22,5 buněk na mm<sup>3</sup> u subjektů, které přešly na dolutegravir/lamivudin a 11,0 buněk na mm<sup>3</sup> u subjektů, které zůstaly na TBR.

### Pediatrická populace

Účinnost přípravku Dovato nebo duální kombinace dolutegraviru a lamivudinu (jako jednotlivých složek) nebyla u dětí a dospívajících studována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Dovato u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Při podávání nalačno bylo při srovnání přípravku Dovato s dolutegravirem 50 mg podaným společně s lamivudinem 300 mg dosaženo pro dolutegravir bioekvivalence ve smyslu  $C_{max}$ .  $AUC_{0-t}$  dolutegraviru byla o 16 % vyšší pro Dovato než u dolutegraviru 50 mg podaného společně s lamivudinem 300 mg. Toto zvýšení není považováno za klinicky významné.

Při podávání nalačno bylo při srovnání přípravku Dovato s lamivudinem 300 mg podaným společně s dolutegravirem 50 mg dosaženo pro lamivudin bioekvivalence ve smyslu  $C_{max}$ .  $C_{max}$  lamivudinu byla pro Dovato o 32 % vyšší než u lamivudinu 300 mg podaného společně s dolutegravirem 50 mg. Vyšší  $C_{max}$  lamivudinu není považována za klinicky relevantní.

### Absorpce

Dolutegravir a lamivudin se po perorálním podání rychle absorbují. Absolutní biologická dostupnost dolutegraviru nebyla stanovena. Absolutní biologická dostupnost perorálně podaného lamivudinu u dospělých je přibližně 80-85 %. U přípravku Dovato je medián doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě ( $t_{max}$ ) při podání nalačno 2,5 hodiny pro dolutegravir a 1,0 hodina pro lamivudin.

Expozice dolutegraviru byla mezi zdravými jedinci a jedinci infikovanými HIV-1 většinou podobná. U jedinců infikovaných HIV-1 byly po podání 50 mg dolutegraviru jednou denně farmakokinetické parametry v rovnovážném stavu [geometrický průměr (%CV)] založené na analýze farmakokinetiky v populaci  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\text{mg}/\text{ml}$  a  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Po opakovaném perorálním podávání 300 mg lamivudinu jednou denně po dobu sedmi dní je průměrná (CV)  $C_{max}$  v rovnovážném stavu 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a průměrná (CV)  $AUC_{(0-24)}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %).

Podání jedné tablety přípravku Dovato s vysoce tučnou potravou zvýšilo  $AUC_{(0-24)}$  a  $C_{max}$  dolutegraviru o 33 %, resp. 21 %, a snížilo  $C_{max}$  lamivudinu o 30 % ve srovnání s podáním nalačno.  $AUC_{(0-\infty)}$  lamivudinu nebyla vysoce tučnou potravou změněna. Tyto změny nejsou klinicky významné. Dovato lze podávat s jídlem nebo nalačno.

### Distribuce

Zdánlivý distribuční objem dolutegraviru ( $V_d/F$ ) je 17-20 l. Studie s intravenózně podávaným lamivudinem ukázaly, že zdánlivý distribuční objem je 1,3 l/kg.

Dolutegravir se podle *in vitro* údajů vysoce váže (> 99 %) na bílkoviny v lidské plazmě. Vazba dolutegraviru na bílkoviny v plazmě je nezávislá na koncentraci dolutegraviru. Podíly koncentrace celkové radioaktivity v plné krvi a plazmě spojené s léčivem byly mezi 0,441 až 0,535, což ukazuje na minimální spojení radioaktivity s krevními komponentami. Volná frakce dolutegraviru v plazmě se zvyšuje při nízkých hladinách sérového albuminu (< 35 g/l), jak bylo pozorováno u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater. Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v celém terapeutickém rozmezí a *in vitro* ukazuje nízkou vazbu na bílkoviny plazmy (< 16 %-36 % na sérový albumin).

Dolutegravir a lamivudin jsou přítomny v mozkomíšním moku (CSF). U 13 dosud neléčených jedinců na stabilním režimu dolutegravir plus abakavir/lamivudin byly koncentrace dolutegraviru v CSF průměrně 18 ng/ml (srovnatelné s koncentrací volné složky v plazmě a nad  $IC_{50}$ ). Průměrný poměr koncentrací lamivudinu CSF/sérum 2-4 hodiny po perorálním podání byl přibližně 12 %. Skutečný rozsah penetrace lamivudinu do CNS a jeho vztah ke klinické účinnosti není znám.

Dolutegravir je přítomen v mužském i ženském genitálním traktu. AUC v cervikovaginální tekutině, cervikální tkáni a vaginální tkáni byly na úrovni 6–10 % AUC v plazmě v rovnovážném stavu. AUC v semeni byla na úrovni 7 % a v rektální tkáni 17 % odpovídajících AUC v plazmě v rovnovážném stavu.

### Biotransformace

Dolutegravir je primárně metabolizován prostřednictvím UGT1A1 s nízkým podílem CYP3A (9,7 % celkové podané dávky ve studii hmotnostní bilance). Dolutegravir je hlavní cirkulující složkou v plazmě; eliminace nezměněné léčivé látky ledvinami je nízká (< 1 % dávky). Třiapadesát procent celkové perorální dávky se vyloučí nezměněno stolicí. Není známo, zda je to částečně nebo úplně způsobeno díky neabsorbované léčivé látce nebo díky biliární exkreci glukuronidového konjugátu, který se ve střevním lumen může přeměnit na původní látku. Třicet dva procent celkové perorální dávky se vyloučí močí, převážně ve formě glukuronidu dolutegraviru (18,9 % celkové dávky), N-dealkylovaného metabolitu (3,6 % celkové dávky) a metabolitu vytvořeného oxidací na benzylovém uhlíku (3,0 % celkové dávky).

Metabolismus lamivudinu je minoritní cestou eliminace. Lamivudin je převážně vylučován renální exkrecí nezměněného lamivudinu. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí s lamivudinem je nízká vzhledem k nízkému rozsahu hepatického metabolismu (5-10 %).

### Lékové interakce

*In vitro* dolutegravir nevykázal přímou inhibici nebo vykázal jen slabou inhibici ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) enzymů cytochromu P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 nebo UGT2B7 nebo transportérů P-gp, BCRP, BSEP, polypeptid transportující organické anionty (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, protein asociovaný s multilékovou rezistencí (MRP)2 nebo MRP4. *In vitro* neindukoval dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty důležitých enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5).

*In vitro* nebyl dolutegravir substrátem lidského OATP 1B1, OATP 1B3 nebo OCT 1.

*In vitro* lamivudin neinhiboval nebo neindukoval enzymy CYP (jako CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2D6) a vykazoval nulovou nebo nízkou inhibici OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE-1 nebo MATE2-K. Neočekává se tedy, že by lamivudin ovlivňoval koncentrace léčivých přípravků v plazmě, jež jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů.

Lamivudin nebyl významně metabolizován enzymy CYP.

### Eliminace

Dolutegravir má terminální poločas ~ 14 hodin. Podle analýzy farmakokinetiky v populaci je u pacientů nakažených HIV zdánlivá clearance (CL/F) po perorálním podání 1 l/hod.

Pozorovaný eliminační poločas lamivudinu je 18 až 19 hodin. U pacientů dostávajících lamivudin 300 mg jednou denně byl terminální intracelulární poločas lamivudin-trifosfátu 16 až 19 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, převážně se jedná o renální clearance (> 70 %) prostřednictvím transportního systému organických kationtů. Studie u pacientů

s poruchou funkce ledvin ukázaly, že eliminace lamivudinu je ovlivněna funkcí ledvin. U pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min je nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

#### Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

V randomizované studii s různými dávkami se u jedinců infikovaných HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) objevila rychlá a na dávce závislá antivirová účinnost s průměrným poklesem HIV-1 RNA  $2,5\log_{10}$  ve dni 11 u dávky 50 mg. Tato antivirová odpověď se ve skupině s 50 mg udržovala 3 až 4 dny po poslední dávce.

#### Zvláštní populace

##### *Děti*

Farmakokinetika dolutegraviru u 10 již dříve léčených dospívajících infikovaných HIV-1 (12 až 17 let věku) ukázala, že dávkování dolutegraviru 50 mg perorálně jednou denně vedlo k expozici dolutegraviru srovnatelné s expozicí pozorovanou u dospělých dostávajících dolutegravir 50 mg perorálně jednou denně. Pro dospívající dostávající denní dávku 300 mg lamivudinu jsou dostupné omezené údaje. Farmakokinetické parametry jsou srovnatelné s parametry hlášenými u dospělých.

##### *Starší pacienti*

Údaje od pacientů infikovaných HIV-1 z populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že věk nemá klinicky významný účinek na expozici dolutegraviru.

Farmakokinetické údaje pro dolutegravir a lamivudin pro jedince > 65 let jsou velmi omezené.

##### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetické údaje byly získány pro dolutegravir a lamivudin jednotlivě.

Renální clearance nezměněné léčivé látky je minoritní cestou vylučování dolutegraviru. Studie farmakokinetiky dolutegraviru byla provedena u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min). Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin (CLcr < 30 ml/min) a odpovídajícími zdravými jedinci. Dolutegravir nebyl studován u pacientů na dialýze, ale rozdíly v expozici se neočekávají.

Studie s lamivudinem ukázaly, že u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou koncentrace v plazmě (AUC) zvýšeny vzhledem ke snížené clearance.

Na základě údajů pro lamivudin se Dovato nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min.

##### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetické údaje byly získány pro dolutegravir a lamivudin jednotlivě.

Dolutegravir se primárně metabolizuje a vylučuje játry. Osmi jedincům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům byla podána jednorázová dávka 50 mg dolutegraviru. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, bylo u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolami pozorováno 1,5 až 2násobné zvýšení expozice nevázanému dolutegraviru. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávky nepovažuje za nutnou. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku dolutegraviru nebyl studován.

Údaje od pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater ukazují, že farmakokinetika lamivudinu není jaterní dysfunkcí významně ovlivněna.

##### *Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčiva*

Neexistuje důkaz, že všeobecný polymorfismus u enzymů metabolizujících léčiva mění farmakokinetiku dolutegraviru v klinicky významném rozsahu. V metaanalýze užívající farmakogenomické vzorky shromážděné ze studií se zdravými dobrovolníky jedinci s UGT1A1 (n=7) genotypem ukazujícím na slabý metabolismus dolutegraviru měli o 32 % nižší clearance dolutegraviru a o 46 % vyšší AUC ve srovnání s jedinci s genotypem spojeným s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 (n=41).

#### *Pohlaví*

Analýza farmakokinetiky v populaci souhrnných farmakokinetických údajů z klinických studií, kde byly dolutegravir nebo lamivudin podávány dospělým v kombinaci s jinými antiretroviroty, ukázala, že pohlaví nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku dolutegraviru nebo lamivudinu. Neexistuje důkaz, že je nutná úprava dávky dolutegraviru nebo lamivudinu na základě vlivu pohlaví na farmakokinetické parametry.

#### *Rasa*

Analýza farmakokinetiky v populaci souhrnných farmakokinetických údajů z klinických studií, kde byl dolutegravir podáván dospělým v kombinaci s jinými antiretroviroty, ukázala, že rasa nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po perorálním podání jedné dávky japonským jedincům se jevila podobná parametrům pozorovaným u západních (amerických) jedinců. Neexistuje důkaz, že je nutná úprava dávky dolutegraviru nebo lamivudinu na základě vlivu rasy na farmakokinetické parametry.

#### *Současná infekce virem hepatitidy B nebo C*

Analýza farmakokinetiky v populaci naznačuje, že infekce virem hepatitidy C nemá klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru. Pro jedince s infekcí virem hepatitidy B jsou dostupné omezené farmakokinetické údaje (viz bod 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

O kombinaci dolutegraviru a lamivudinu nejsou u zvířat dostupné žádné údaje.

#### Kancerogeneze a mutageneze

Dolutegravir nebyl mutagenní nebo klastogenní při použití testů *in vitro* u bakterií a na kulturách savčích buněk a *in vivo* v mikronukleovém testu na hlodavcích. Lamivudin nebyl mutagenní v bakteriálním testu, ale v souladu s jinými nukleosidovými analogy inhibuje replikaci celulární DNA v *in vitro* savčím testu, jako je testování na buňkách myšího lymfomu. Výsledky ze dvou *in vivo* mikronukleových testů s lamivudinem u potkanů byly negativní. Lamivudin nevykázal genotoxickou aktivitu v *in vivo* studiích.

Kancerogenní potenciál kombinace dolutegraviru a lamivudinu nebyl studován. Dolutegravir nebyl kancerogenní v dlouhodobých studiích u myší a potkanů. V dlouhodobých perorálních studiích kancerogenity u potkanů a myší lamivudin nevykázal kancerogenní potenciál.

#### Studie reprodukční toxicity

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat bylo prokázáno, že dolutegravir a lamivudin přestupují placentu.

Perorální podávání dolutegraviru březím samicím potkanů v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 17. dne gestace nezpůsobilo maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (37,2násobek klinické expozice 50 mg u člověka podle AUC po podání jednorázové dávky nalačno). Perorální podávání dolutegraviru březím samicím králíků v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 18. dne gestace nezpůsobilo vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (0,55násobek klinické expozice 50 mg u člověka podle AUC po podání jedné dávky nalačno). U králíků byla při podání dávky 1 000 mg/kg/den (0,55násobek klinické expozice 50 mg u člověka podle AUC po podání jedné dávky

nalačno) pozorována maternální toxicita (snížení příjmu potravy, omezená/žádná stolice, omezené/žádné močení, snížený přírůstek tělesné hmotnosti).

Lamivudin nebyl teratogenní ve studiích u zvířat, ale byly náznaky zvýšené embryonální úmrtnosti u králíků při relativně nízkých systémových expozicích při srovnání s expozicemi dosahovanými u člověka. Podobný účinek nebyl pozorován u potkanů při velmi vysokých systémových expozicích.

Studie fertility u potkanů ukázaly, že dolutegravir nebo lamivudin neměly vliv na samčí nebo samičí fertilitu.

#### Toxicita po opakovaném podávání

Vliv prodloužené každodenní léčby vysokými dávkami dolutegraviru byl hodnocen studiemi toxicity opakovaných perorálních dávek u potkanů (až do 26 týdnů) a u opic (až do 38 týdnů). Primárním účinkem dolutegraviru byla gastrointestinální intolerance nebo iritace u potkanů a opic v dávkách, které poskytují systémové expozice přibližně 28,5násobné, resp. 1,1násobné, klinickým expozicím 50 mg u člověka podle AUC po podání jednorázové dávky nalačno. Vzhledem k tomu, že se předpokládá, že důvodem gastrointestinální (GI) intolerance je lokální podání léčivé látky, je stanovení v mg/kg nebo mg/m<sup>2</sup> odpovídajícím parametrem pro tuto toxicitu. GI intolerance u opic se vyskytla při 30násobku ekvivalentu dávky v mg/kg pro člověka (na základě 50kg jedince) a 11násobku ekvivalentu v mg/m<sup>2</sup> celkové denní klinické dávky 50 mg.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát  
Mannitol (E421)  
Povidon (K29/32)  
Natrium-stearyl-fumarát

#### Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E464)  
Makrogol  
Oxid titaničitý (E171)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Neprůhledné bílé lahvičky z HDPE (polyetylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem, zapečetěné polyethylenovou folií. Jedno balení se skládá z lahvičky obsahující 30 potahovaných tablet.

Vícečetné balení obsahuje 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30).

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

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

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 1. července 2019

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

18. 11. 2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.