

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **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.

## **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, Gesichtssödem, 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, die Dolutegravir oder Lamivudin enthalten, angewendet werden, 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 Transporter für organische Kationen (OCT) 2 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- oder MATE1-abhängiger Ausscheidung erhöhen (z. B. Metformin) (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.3).

*In vitro* hemmt Dolutegravir 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. Dolutegravir 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 Dolutegravir, 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“ und die maximale beobachtete Konzentration als „C<sub>max</sub>“). 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
<b>Antivirale Arzneimittel</b>		
<i>Nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren senkte die Plasmakonzentration von Dolutegravir. Für Patienten, die Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren einnehmen, beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir 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 Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Lopinavir + Ritonavir + Etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Darunavir + Ritonavir + Etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historische Kontrollen) (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	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	Dolutegravir ↓ (Nicht untersucht. Aufgrund der Enzyminduktion wird eine ähnliche Abnahme der Exposition erwartet, die mit der bei Efavirenz beobachteten vergleichbar ist.)	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	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
Tenofoviridisoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔	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	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Atazanavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 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 <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 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 <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

<b>Andere antivirale Arzneimittel</b>		
Boceprevir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % C <sub>τ</sub> ↑ 8 % Boceprevir ↔ (historische Kontrollen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 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.
<b>Antiiinfektiva</b>		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/ Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/300 mg Einzeldosis)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  Trimethoprim: AUC ↔  Sulfamethoxazol: AUC ↔  (Hemmung der Transporter organischer Kationen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Wirkstoffe gegen Mykobakterien</b>		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 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 <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<b>Antiepileptika</b>		

Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	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).
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.)	
<b>Antihistaminika (Histamin-H<sub>2</sub>-Rezeptor-Antagonisten)</b>		
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.
<b>Zytotoxische Arzneimittel</b>		
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).
<b>Sonstiges</b>		
<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 %	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-

	$C_{max}$ ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Viruslast in Betracht gezogen werden.
<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
Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten/Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % $C_{max}$ ↓ 35 % $C_{24}$ ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Nahrungsergänzungsmittel 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.
<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 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 %	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 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 <sub>max</sub> ↓ 1 %  Wirkung von Dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 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

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Einleitung einer Behandlung mit Dovato ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Frauen im gebärfähigen Alter, die Dovato einnehmen, sollten während der gesamten Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### Schwangerschaft

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

Vorläufige Daten aus einer Beobachtungsstudie weisen auf eine erhöhte Inzidenz von Neuralrohrdefekten (0,9 %) bei Müttern hin, die zum Zeitpunkt der Empfängnis Dolutegravir (ein Bestandteil von Dovato) erhielten. Bei Müttern, die Behandlungsschemata ohne Dolutegravir erhielten, betrug die Inzidenz im Vergleich 0,1 %.

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5 - 1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05 - 0,1 %). Da Neuralrohrdefekte innerhalb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung (bei Verschluss des Neuralrohrs) auftreten, würde dieses potenzielle Risiko Frauen betreffen, die Dolutegravir zum Zeitpunkt der Empfängnis und in der Frühphase der Schwangerschaft erhalten. Aufgrund des potenziellen Risikos von Neuralrohrdefekten unter Dolutegravir darf Dovato während des ersten Trimesters nicht angewendet werden, es sei denn, es gibt keine Alternative.

Über 1.000 Schwangerschaftsausgänge nach einer Dolutegravir-Exposition bei schwangeren Frauen im zweiten und dritten Trimester deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder gesundheitsschädliche fetale/neonatale Wirkungen hin. Da der Mechanismus, über den Dolutegravir auf die

Schwangerschaft beim Menschen wirken kann, unbekannt ist, lässt sich die Unbedenklichkeit der Anwendung während des zweiten und dritten Trimesters jedoch nicht bestätigen. Dovato sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

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.

Weitreichende Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Lamivudin an schwangeren Frauen (mehr als 3.000 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

Es ist nicht bekannt, ob Dolutegravir in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten bei Tieren zeigten, dass Dolutegravir in die Milch übergeht. Bei lactierenden Ratten, die 10 Tage nach der Geburt eine orale Einzeldosis von 50 mg/kg erhielten, wurde Dolutegravir in Konzentrationen in der Milch nachgewiesen, die typischerweise höher waren als im Blut.

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, Albträume
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>	
Gelegentlich:	Hepatitis
Selten:	Akutes Leberversagen <sup>1</sup>
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>	
Häufig:	Hautausschlag, Pruritus, Haarausfall
Selten:	Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</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), Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder der Aspartat-Aminotransferase (AST)
Selten:	Anstieg der Amylase
<sup>1</sup> 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.	

## 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 µmol/l (Spanne von -36,3 bis 55,7 µmol/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 PBMCs 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  $\mu$ M. Die mittlere  $IC_{50}$  bei HIV-2 (LAV2 und EHO)-Laborstämmen lag im Bereich von 0,16 bis 0,51  $\mu$ 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  $\mu$ M, bei Gruppe-O-Subtypen 0,030 bis 0,160  $\mu$ M und bei HIV-2-Isolaten 0,002 bis 0,120  $\mu$ 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  $\mu$ 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 sechs Probanden in der Dolutegravir plus Lamivudin-Gruppe oder der vier Probanden in der Dolutegravir plus Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin-FDC-Gruppe, die die virologischen Abbruchkriterien bis Woche 48 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

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 Tenofovirdisoproxil/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, 68 % 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  $\text{mm}^3$ . Diese Eigenschaften waren zwischen den Studien und den Behandlungsarmen ähnlich.

Zu Woche 48 war Dolutegravir plus Lamivudin gegenüber der Fixkombination (FDC) Dolutegravir plus Tenofovirdisoproxil/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 zu Woche 48 (Snapshot-Algorithmus)**

	<b>Gepoolte Daten aus GEMINI-1 und GEMINI-2*</b>	
	<b>DTG + 3TC N = 716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N = 717</b>
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml</b>	91 %	93 %
<b>Behandlungsunterschied<sup>†</sup> (95 %-iges Konfidenzintervall)</b>	-1,7 (-4,4; 1,1)	
<b>Virologisches Nicht-Ansprechen</b>	3 %	2 %
<u>Gründe</u>		
Daten im Untersuchungsfenster $\geq$ 50 Kopien/ml	1 %	< 1 %
Abbruch aufgrund fehlender Wirksamkeit	< 1 %	< 1 %
Abbruch aus anderen Gründen und $\geq$ 50 Kopien/ml	< 1 %	< 1 %
Wechsel der ART	< 1 %	< 1 %
<b>Keine virologischen Daten im Untersuchungsfenster zu Woche 48</b>	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 %
<b>HIV-1-RNA &lt; 50 Kopien/ml nach Kovariablen zu Studienbeginn</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Ausgangswert Viruslast im Plasma (Kopien/ml)</b>		
$\leq$ 100.000	526/576 (91 %)	531/564 (94 %)
$>$ 100.000	129/140 (92 %)	138/153 (90 %)
<b>Ausgangswert der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl (Zellen/mm<sup>3</sup>)</b>		
$\leq$ 200	50/63 (79 %)	51/55 (93 %)
$>$ 200	605/653 (93 %)	618/662 (93 %)
<b>Geschlecht</b>		
Männlich	555/603 (92 %)	580/619 (94 %)
Weiblich	100/113 (88 %)	89/98 (91 %)
<b>Ethnische Zugehörigkeit</b>		
Kaukasische Abstammung	447/480 (93 %)	471 / 497 (95 %)
Afroamerikanische/Afrikanische Abstammung/Andere	208/236 (88 %)	198 / 220 (90 %)
<b>Alter (Jahre)</b>		
$<$ 50	597/651 (92 %)	597/637 (94 %)
$\geq$ 50	58/65 (89 %)	72/80 (90 %)

\* Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stehen im Einklang mit denen der individuellen Studien, 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 versus Dolutegravir plus Tenofoviridisoproxil/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 Nichtunterlegenheitsspanne von 10 %.

† Basierend auf einer CMH-stratifizierten Analyse, die für die folgenden Baseline-Stratifizierungsfaktoren angepasst wurde: Plasma HIV-1-RNA ( $\leq$  100.000 Zellen/ml vs.  $>$  100.000 Zellen/ml) und CD4<sup>+</sup>-Zellzahl ( $\leq$  200 Zellen/mm<sup>3</sup> vs.  $>$  200 Zellen/mm<sup>3</sup>); gepoolte Analyse auch nach Studien stratifiziert; bewertet unter Verwendung einer Nichtunterlegenheitsspanne von 10 %.

N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm

## 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 nüchternem 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)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  und  $C_{\min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Nach oraler Mehrfachgabe von einmal täglich 300 mg Lamivudin über sieben Tage betragen der mittlere  $C_{\max}$ -Wert (Variationskoeffizient) 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %) im Steady-State und der mittlere  $AUC_{0-24\text{h}}$ -Wert (Variationskoeffizient) 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %).

Die Einnahme einer einzelnen Dovato-Tablette zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit erhöhte die  $AUC_{(0-\infty)}$  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  $_{(0-\infty)}$  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 ( $V_d/F$ ) 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  $IC_{50}$ ). 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 ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) 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 log<sub>10</sub> 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>-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  
Natriumstearylformurat

#### 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  
Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Niederlande

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

**10. STAND DER INFORMATION**

07/2019

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