SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Dovato®, 50 mg/300 mg, film tablete

INN: dolutegravir/lamivudin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 50 mg dolutegravira (u obliku dolutegravir-natrijuma) i 300 mg lamivudina.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, ovalne, bikonveksne film tablete, veličine oko 18,5 x 9,5 mm, sa utisnutom oznakom „SV 137" sa jedne strane tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Dovato je indikovan za terapiju infekcije izazvane virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) kod odraslih osoba i adolescenata starijih od 12 godina i telesne mase najmanje 40 kg, koji nemaju potvrđenu ili suspektnu rezistenciju na neki od lekova klase inhibitora integraze ili na lamivudin (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Lek Dovato mora da bude propisan od strane lekara sa iskustvom u lečenju HIV infekcije.

Doziranje

Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina i telesne mase od najmanje 40 kg).

Preporučena doza leka Dovato kod odraslih osoba i adolescenata je jedna tableta od 50 mg/300 mg jednom dnevno.

Prilagođavanje doze
Dolutegravir je dostupan kao zaseban lek kada je indikovano prilagođavanje doze zbog interakcije sa drugim lekovima (npr. rifampicinom, karbamazepinom, okskarbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, kantarionom, etravirinom (bez pojačivača inhibitora proteaza), efavirenzom, nevirapinom ili tipranavirom/ritonavirom, videti odeljke 4.4 i 4.5). U navedenim slučajevima lekar treba da pročita Sažetak karakteristika leka za dolutegravir.

Propuštene doze
Ukoliko pacijent propusti dozu leka Dovato, treba da uzme lek Dovato što je pre moguće, ukoliko sledeća doza nije planirana u narednih 4 sata. Ukoliko je sledeća doza planirana u narednih 4 sata, pacijent ne treba da uzme propuštenu dozu, već jednostavno da nastavi sa uobičajenim rasporedom doziranja.

Stariji pacijenti
Dostupni su ograničeni podaci o primeni leka Dovato kod pacijenata od 65 godina i starijih. Nije neophodno prilagođavanje doze (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega
Ne preporučuje se upotreba leka Dovato kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 30 ml/min (videti odeljak 5.2). Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije bubrega. Međutim, izloženost lamivudinu je značajno povećana kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 50 ml/min (videti odeljak 4.4).

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim ili umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh skor A ili B*). Nisu dostupni podaci o pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh skor C*); zato lek Dovato treba primenjivati uz oprez kod navedenih pacijenata (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Dovato kod dece mlađe od 12 godina i adolescenata telesne mase manje od 40 kg još uvek nisu ustanovljeni. Nema dostupnih podataka.

Način upotrebe

Oralna upotreba.
Lek Dovato može da se uzima sa hranom ili nezavisno od uzimanja hrane (videti odeljak 5.2).

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Istovremena upotreba sa lekovima uske terapijske širine, koji su supstrati organskog katjonskog transportera (OCT) 2, uključujući fampridin i ne samo njega (takođe poznat kao dalfampridin; videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije preosetljivosti

Reakcije preosetljivosti su prijavljene za dolutegravir, sa karakteristikama osipa, sastavnim simptomima, i ponekad, poremećajem funkcije organa, uključujući teške reakcije jetre. Potrebno je odmah prekinuti uzimanje leka Dovato i drugih lekova za koje postoji sumnja da izazivaju reakcije preosetljivosti u slučaju pojave znakova i simptoma razvoja reakcija preosetljivosti (uključujući, ali ne ograničavajući se na težak osip ili osip udružen sa povećanim vrednostima enzimima jetre, povišenom telesnom temperaturom, opštom malaksalošću, zamorom, bolom u mišićima i zglobovima, plikovima, oralnim lezijama, konjunktivitisom, edemom lica, eozinofilijom, angioedemom). Potrebno je pratiti klinički status, uključujući vrednosti aminotransferaze jetre i koncentraciju bilirubina. Odlaganje prekida lečenja lekom Dovato ili drugih sumnjivih aktivnih supstanci nakon početka preosetljivosti može rezultirati alergijskom reakcijom opasnom po život.

Telesna masa i metabolički parametri

Povećanje telesne mase i koncentracije lipida i glukoze u krvi moguće je tokom antiretrovirusne terapije. Ove promene mogu biti delimično povezane sa kontrolom bolesti i stilom života. Za lipide i telesnu masu u

nekim slučajevima postoji dokaz o efektu lečenja. Za praćenje koncentracije lipida i koncentracije glukoze u krvi date su preporuke u prihvaćenim smernicama za lečenje HIV-a. Za poremećaje koncentracije lipida potrebno je odgovarajuće kliničko lečenje.

Oboljenja jetre

Pacijenti sa hroničnim hepatitisom B ili C, koji se leče kombinovanom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških neželjenih dejstava na jetru koje mogu imati smrtan ishod. U slučaju istovremene antivirusne terapije za hepatitis B ili C, molimo da pažljivo pročitate relevantne informacije o leku za navedene lekove.

Lek Dovato sadrži lamivudin, koji deluje protiv hepatitisa B. Dolutegravir nema takvo delovanje. Zbog velikog rizika od razvoja rezistencije virusa hepatitisa B na lečenje, monoterapija lamivudinom obično se ne smatra prikladnim lečenjem za hepatitis B. Zato, ako se lek Dovato primenjuje kod pacijenata koji su u isto vreme zaraženi virusom hepatitisa B, u načelu je potrebno uvesti dodatni antivirusni lek. Treba slediti smernice za lečenje.

Ukoliko se kod pacijenata koji su u isto vreme zaraženi virusom hepatitisa B prekine lečenje lekom Dovato, preporučuje se periodično praćenje nalaza testova funkcije jetre i markera HBV-a, jer obustava primene lamivudina može da dovede do akutne egzacerbacije hepatitisa.

Budući da je kod pacijenata sa već postojećom disfunkcijom jetre, uključujući hronični aktivni hepatitis, zabeležena povećana učestalost poremećaja funkcije jetre tokom kombinovane antiretrovirusne terapije, te pacijente treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Ukoliko se kod tih pacijenata pojave znakovi pogoršanja bolesti jetre, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid lečenja.

Sindrom imunske reaktivacije

Kod pacijenata sa HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije (engl. *combination antiretroviral therapy*, CART) može doći do razvoja inflamatorne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene i uzrokovanja ozbiljnih kliničkih stanja ili pogoršanja simptoma. Takve su se reakcije obično javljale unutar prvih nekoliko nedelja ili meseci nakon uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije. Značajni primeri su retinitis izazvan citomegalovirusom, generalizovane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija izazvana *Pneumocystis jirovecii* (koja se često naziva PCP). Sve simptome inflamacije potrebno je proceniti i kada je potrebno započeti primenu terapije. U okviru imunske reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (kao što je *Graves*-ova bolest i autoimunski hepatitis); međutim, prijavljeno vreme do pojave oboljenja je različito, pa se navedeni događaji mogu javiti i mesecima nakon započinjanja primene terapije.

Kod nekih pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C su na početku lečenja dolutegravirom primećena povećanja vrednosti biohemijskih parametara funkcije jetre koja odgovaraju sindromu imunske rekonstitucije. Kod pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C preporučuje se praćenje biohemijskih parametara funkcije jetre (videti odeljak „Oboljenja jetre“ naveden prethodno u ovom odeljku, kao i odeljak 4.8)

Poremećaj funkcije mitohondrija nakon izloženosti *in utero*

Nukleozidni i nukleotidni analozi mogu u različitoj meri da utiču na mitohondrijsku funkciju, a taj uticaj je najizraženiji kod primene stavudina, didanozina i zidovudina. Prijavljeni su slučajevi poremećaja funkcije mitohondrija kod HIV negativnih odojčadi koji su izloženi *in utero* i/ili su nakon rođenja bila izložena nukleozidnim analozima, a prvenstveno se radilo o terapijskim režimima koji su uključivali zidovudin.

Glavne prijavljene neželjene reakcije bile su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Navedene neželjene reakcije su često bile prolazne. Retko su prijavljeni neurološki poremećaji sa kasnim nastupom (hipertonija, konvulzije, neuobičajeno ponašanje). Trenutno nije poznato da li su navedeni neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Navedene nalaze treba uzeti u obzir kod svakog deteta koje je bilo izloženo nukleozidnim i nukleotidnim analozima *in utero*, a koje ima tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, naročito ako se radi o neurološkim stanjima. Navedeni nalazi ne utiču na trenutno važeće nacionalne preporuke za primenu antiretrovirusne terapije kod trudnica radi sprečavanja vertikalnog prenosa HIV infekcije.

Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višeuzročna (uključujući primenu kortikosteroida, bifosfonate, konzumiranje alkohola, tešku imunosupresiju, povišen indeks telesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su kod pacijenata sa uznapredovalim HIV oboljenjem i/ili pacijenata dugotrajno izloženih kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji. Pacijente treba uputiti da potraže lekarsku pomoć ako osete bolove i probadanja u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretnjama.

Oportunističke infekcije

Pacijente treba upozoriti da lečenje dolutegravirom, lamivudinom ili bilo kojim drugim antiretrovirusnim lekom ne može izlečiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane sa HIV infekcijom. Zbog toga je neophodno da pacijenti moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju navedenih oboljenja povezanih sa HIV infekcijom.

Primena kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrežne funkcije

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primenjuju lek Dovato izloženost lamivudinu (AUC) može biti od 1,6 do 3,3 puta veća nego kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina ≥50 ml/min. Nema bezbednosnih podataka iz randomizovanih, kontrolisanih studija u kojima se primena leka Dovato poredi sa primenom pojedinačnih komponenti kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina između 30 i 49 ml/min, koji su primenjivali prilagođenu dozu lamivudina. U inicijalnim ispitivanjima lamivudina u svrhu registracije u kombinaciji sa zidovudinom, veća izloženost lamivudinu je povezivana sa većim stopama hematološke toksičnosti (neutropenija i anemija), iako se prekid učestvovanja u ispitivanju zbog neutropenije ili anemije desio u <1% ispitanika. Mogu se javiti i drugi neželjeni događaji povezani sa upotrebom lamivudina (kao što su gastrointestinalni poremećaji i poremećaji funkcije jetre).

Pacijente sa stalnim klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji uzimaju lek Dovato treba pratiti zbog pojave neželjenih reakcija povezanih sa primenom lamivudina, posebno zbog hematološke toksičnosti. Ako se razvije nova ili se pogorša postojeća neutropenija ili anemija, dozu lamivudina treba prilagoditi kako je navedeno u informacijama o leku za lamivudin, a što se ne može postići lekom Dovato. Terapiju lekom Dovato treba prekinuti, a pojedinačne komponente primeniti za uspostavljanje režima lečenja.

Interakcije sa drugim lekovima

Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan kada se uzima istovremeno sa rifampicinom, karbamazepinom, okskarbamazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, kantarionom, etravirinom (bez pojačivača inhibitora proteaze), efavirenzom, nevirapinom ili tipranavirom/ritonavirom (videti odeljak 4.5).

Lek Dovato ne treba da se primenjuje istovremeno sa antacidima koji sadrže polivalentne katjone. Preporučuje se da se antacidi koji sadrže polivalentne katione uzimaju 2 sata nakon ili 6 sati pre leka Dovato (videti odeljak 4.5).

Kada se uzima sa hranom, lek Dovato se može primenjivati istovremeno sa dodacima ishrani ili multivitaminskim preparatima koji sadrže kalcijum, gvožđe ili magnezijum. Ukoliko se lek Dovato uzima na prazan stomak, preporučuje se da se dodaci ishrani ili multivitamini koji sadrže kalcijum, gvožđe ili magnezijum uzmu 2 sata nakon ili 6 sati pre leka Dovato (videti odeljak 4.5).

Dolutegravir povećava koncentraciju metformina. Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze metformina kod započinjanja i prekidanja istovremene primene leka Dovato i metformina, da bi se održala kontrola glikemije (videti odeljak 4.5). Metformin se izlučuje putem bubrega, pa je zbog toga važno pratiti funkciju bubrega kada se istovremeno uzima sa lekom Dovato. Navedena kombinacija može povećati rizik od laktatne acidoze kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (stadijum 3a, klirens kreatinina 45 - 59 ml/min) pa se preporučuje oprezan pristup. Potrebno je razmotriti smanjenje doze metformina.

Ne preporučuje se upotreba leka Dovato u kombinaciji sa kladribinom (videti odeljak 4.5).

Lek Dovato se ne sme uzimati ni sa jednim drugim lekom koji sadrži dolutegravir, lamivudin ili emtricitabin, osim u slučajevima kada je zbog interakcija s drugim lekovima potrebno prilagoditi dozu dolutegravira (videti odeljak 4.5).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena klinička ispitivanja interakcija između leka Dovato i drugih lekova. Lek Dovato sadrži dolutegravir i lamivudin, pa su sve interakcije utvrđene kod njihove pojedinačne primene relevantne i za lek Dovato. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između dolutegravira i lamivudina.

<u>Dejstvo drugih lekova na farmakokinetiku dolutegravira i lamivudina</u>

Dolutegravir se uglavnom eliminiše metabolizmom u kojem posreduje uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT) 1A1. Takođe, dolutegravir je supstrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein,* BCRP). Zato istovremena upotreba leka Dovato i drugih lekova koji inhibiraju UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i/ili P-gp može povećati koncentraciju dolutegravira u plazmi. Lekovi koji indukuju navedene enzime ili transportere mogu smanjiti koncentraciju dolutegravira u plazmi i tako oslabiti njegov terapijski učinak.

Određeni dodaci ishrani i antacidi koji sadrže katjone metala smanjuju resorpciju dolutegravira (videti Tabelu 1).

Lamivudin se izlučuje putem bubrega. U aktivnoj bubrežnoj sekreciji lamivudina putem urina posreduju OCT2 i transporteri za izlučivanje više lekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*) MATE1 i MATE2-K. Pokazalo se da trimetoprim (inhibitor navedenih transportera) povećava koncentracije lamivudina u plazmi, ali to povećanje nije bilo klinički značajno (videti Tabelu 1). Dolutegravir je inhibitor OCT2 i MATE1; međutim, analiza podataka iz različitih ispitivanja pokazala je da su koncentracije lamivudina bile slične i uz istovremenu primenu dolutegravira i bez njega, što ukazuje na to da dolutegravir nema značajnog dejstva na izloženost lamivudinu *in vivo*. Lamivudin je i supstrat transportera jetre za unos OCT1. Budući da eliminacija putem jetre igra malu ulogu u klirensu lamivudina, nije verovatno da će zbog inhibicije OCT1 doći do klinički značajnih interakcija sa drugim lekovima.

Iako je lamivudin supstrat za BCRP i P-gp *in vitro*, s obzirom na njegovu veliku apsolutnu bioraspoloživost (videti odeljak 5.2), nije verovatno da će inhibitori navedenih efluksnih transportera imati klinički značajnog uticaja na koncentracije lamivudina.

Dejstvo dolutegravira i lamivudina na farmakokinetiku drugih lekova

In vivo dolutegravir nije uticao na midazolam, probni supstrat za CYP3A4. Na osnovu *in vivo* i/ili *in vitro* podataka, ne očekuje se da će dolutegravir uticati na farmakokinetiku lekova koji su supstrati bilo kog od glavnih enzima ili transportera, kao što su CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (za više informacija videti odeljak 5.2).

In vitro, dolutegravir je inhibirao bubrežne transportere (engl. *organic cation transporter 2,* OCT2) i (engl. *multidrug and toxin extrusion transporter 1,* MATE1). *In vivo*, kod pacijenata je primećeno smanjenje klirensa kreatinina (deo koji se izlučuje zavisi od transportera OCT2 i MATE-1) za 10 - 14%. *In vivo* dolutegravir može povećati koncentracije plazme lekova čije izlučivanje zavisi od OCT2 i/ili MATE-1 (npr. fampridin [takođe poznat kao dalfampridin], metformin) (videti Tabelu 1 i odeljak 4.3).

In vitro, dolutegravir je inhibirao bubrežne transportere za unos organskih anjona 1 i 3 (engl. *organic anion transporters*, OAT1 i OAT3). Budući da dolutegravir ne utiče na *in vivo* farmakokinetiku tenofovira, supstrata za OAT, nije verovatna inhibicija OAT1 *in vivo*. Inhibicija OAT3 nije se ispitivala *in vivo.* Dolutegravir može da poveća koncentracije u plazmi lekova čije izlučivanje zavisi od OAT3.

In vitro, lamivudin je inhibirao OCT1 i OCT2, ali kliničke posledice tog učinka nisu poznate.

Potvrđene i teorijske interakcije sa odabranim antiretrovirusnim lekovima i lekovima koji nisu antiretrovirotici navedene su u Tabeli 1.

Tabela interakcija

Interakcije između dolutegravira, lamivudina i istovremeno primenjenih lekova navedene su u Tabeli 1 (povećanje je označeno kao „↑", smanjenje kao „↓", stanje bez promene kao „↔", površina ispod krive koncentracija-vreme kao „AUC", a maksimalna zabeležena koncentracija kao „C_{max}", koncentracija na kraju doznog intervala kao "Cτ"). Tabela ne uključuje sve moguće interakcije, ali je reprezentativna za ispitivanu grupu lekova.

Tabela 1: Interakcije sa drugim lekovima

Lekovi prema terapijskim oblastima	**Interakcija Promene geometrijske srednje vrednosti (%)**	**Preporuke za istovremenu primenu**
Antiretrovirusni lekovi		
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze		
Etravirin bez pojačanih inhibitira proteaze / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirin↔ (indukcija UGT1A1 i CYP3A enzima)	Etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze smanjuje koncentraciju dolutegravira u plazmi. Za pacijente koji uzimaju etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dva puta na dan. Budući da je lek Dovato tableta sa fiksnom kombinacijom doza, tokom čitavog perioda istovremenog lečenja etravirinom bez pojačanih inhibitora proteaze

		potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira od 50 mg, približno 12 sati nakon uzete doze leka Dovato (dostupan je poseban farmaceutski oblik dolutegravira za navedeno prilagođavanje doze, videti odeljak 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Darunavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenz↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istovremene primene sa efavirenzom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dva puta dnevno. Budući da je lek Dovato tableta sa fiksnom kombinacijom doza, tokom čitavog perioda istovremenog lečenja efavirenzom potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira u dozi od 50 mg, približno 12 sati nakon leka Dovato (dostupan je poseban farmaceutski oblik dolutegravira za navedeno prilagođavanje doze, videti odeljak 4.2).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Interakcija nije ispitana, zbog indukcije se očekuje smanjenje izloženosti slično onome opaženom kod primene efavirenza)	Kod istovremene primene sa nevirapinom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dva puta dnevno. Budući da je lek Dovato tableta sa fiksnom kombinacijom doza, tokom čitavog perioda istovremenog lečenja nevirapinom potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira u dozi od 50 mg, približno 12 sati nakon leka Dovato (dostupan je poseban farmaceutski oblik dolutegravira za navedeno prilagođavanje doze, videti odeljak 4.2).
Rilpivirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13%	Nije potrebno prilagođavanje doze

	Cτ ↑ 22% Rilpivirin ↔	
Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTIs)		
Tenofovir dizoproksil Emtricitabin, didanozin, stavudin, tenofovir, alafenamid, zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔ Interakcija se nije ispitivala	Nije potrebno prilagođavati dozu kada se lek Dovato primenjuje u kombinaciji sa tenofovirom, didanozinom, stavudinom ili zidovudinom. Ne preporučuje se primena leka Dovato u kombinaciji sa lekovima koji sadrže emtricitabin, jer su i lamivudin (supstanca leka Dovato) i emtricitabin citidinski analozi pa postoji rizik od unutarćelijskih interakcija (videti odeljak 4.4).
Inhibitori proteaze		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavanje doze
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istovremene primene sa tipranavirom/ritonavirom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dva puta dnevno. Budući da je lek Dovato tableta sa fiksnom kombinacijom doza, tokom čitavog perioda istovremenog lečenja tipranavirom/ritonavirom potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira u dozi od 50 mg, približno 12 sati nakon uzetog leka Dovato (dostupan je poseban farmaceutski oblik dolutegravira za navedeno prilagođavanje doze videti odeljak 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% Fosamprenavir↔	Kombinacija fosamprenavir/ritonavir smanjuje koncentracije dolutegravira, ali sudeći prema ograničenim podacima to nije dovelo do smanjenja efikasnosti u kliničkim ispitivanjima faze III. Nije potrebno prilagođavati dozu.

	Ritonavir ↔ (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavanje doze
Druge antivirusne aktivne supstance		
Daklatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daklatasvir ↔	Daklatasvir nije doveo do klinički značajne promene koncentracije dolutegravira u plazmi. Dolutegravir nije promenio koncentraciju daklatazvira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamvudin (sa abakavirom)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir↔	Nije potrebno prilagođavanje doze
Ribavirin	Interakcija nije ispitana. Nije verovatno da će doći do klinički značajne interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze
Antiinfektivni lekovi		

Trimetoprim/sulfametaksazol (kotrimoksazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg jednom dnevno u period od 5 dana/300 mg jednokratno)	Lamivudin: AUC ↑ 43% C_{max} ↑ 7% Trimetoprim: PIK ↔ Sulfametoksazol: PIK ↔ (inhibicija transportera organskih katjona)	Nije potrebno prilagođavanje dozu
Antimikobakterijski lekovi		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istovremene primene sa rifampicinom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dva puta dnevno. S obzirom na to da je lek Dovato tableta sa fiksnom kombinacijom doza, tokom čitavog perioda istovremenog lečenja rifampicinom potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira u dozi od 50 mg, približno 12 sati nakon uzimanja leka Dovato (dostupan je poseban farmaceutski oblik dolutegravira za navedeno prilagođavanje doze, videti odeljak 4.2).
Rifabutin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavnje dozu.
Antikonvulzivi		
Karbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Kod istovremene primene sa navedenim metaboličkim induktorima preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dva puta dnevno. S obzirom na to da je lek Dovato tableta sa fiksnom kombinacijom doza, tokom istovremene primene sa ovim metaboličkim induktorima treba da se uzme dodatna tableta dolutegravira u dozi od 50 mg, približno 12 sati nakon uzimanja leka Dovato (dostupan je poseban farmaceutski oblik dolutegravira za navedeno prilagođavanje doze, videti odeljak 4.2).
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoin/Dolutegravir Oskarbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nije se ispitivalo, očekuje se smanjenje zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A, očekuje se smanjenje izloženosti slično onome zabeleženo kod primene karbamazepina).	
Antihistaminici (antagonisti histaminskih H2 receptora)		
Ranitidin	Interakcija nije ispitana.	Nije potrebno prilagođavanje doze

	Nije verovatno da će doći do klinički značajne interakcije.	
Cimetidin	Interakcija nije ispitana. Nije verovatno da će doći do klinički značajne interakcije.	Nije potrebno prilagođavanje doze
Citotoksici		
Kladribin/Lamivudin	Interakcija nije ispitana. *In vitro* lamivudin inhibira unutarćelijsku fosforilaciju kladribina, što može dovesti do rizika od gubitka efikasnosti kladribina u slučaju kombinovane primene u kliničkim uslovima. Neki klinički nalazi takođe ukazuju na moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Istovremena primena leka Dovato i kladribina se ne preporučuje (videti odeljak 4.4).
Ostalo		
Sorbitol		
Sorbitol rastvor (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudin	Jedna doza oralnog rastvora lamivudina od 300 mg. Lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Ukoliko je moguće, izbegavajte dugotrajnu istovremenu primenu leka Dovato sa lekovima koji sadrže sorbitol ili neki drugi polialkohol ili monosaharidni alkohol sa osmotskim dejstvom (npr.: ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Ukoliko se dugotrajna istovremena primena tih lekova ne može izbeći, potrebno je razmotriti češće praćenje količine virusa HIV-1 u krvi.
Antagonisti kalijumovih kanala		
Fampridin (takođe poznat kao dalfampridin)/Dolutegravir	Fampridin↑	Istovremena primena dolutegravira ima potencijal da izazove napade usled povećane koncentracije fampridina u plazmi putem inhibicije OCT2 transportera; istovremena primena nije proučavana. Kontraindikovana je istovremena primena fampridina sa lekom Dovato (videte odeljak 4.3)
Antacidi i dodaci ishrani		
Antacidi koji sadrže magnezijum/ Aluminijum/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (stvaranje kompleksa sa polivalentnim jonima)	Antacide koji sadrže magnezijum/aluminijum treba uzimati sa značajnim vremenskim razmakom u odnosu na primenu leka Dovato (najmanje 2 sata nakon ili 6 sati pre).

Suplementi kalcijuma/Dolutegravir (kada se uzima na prazan želudac)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (stvaranje kompleksa sa polivalentnim jonima)	- Kada se uzimaju uz obrok, lek Dovato i dodaci ishrani ili multivitamini koji sadrže kalcijum, gvožđe ili magnezijum mogu da se uzmu u isto vreme. - Ukoliko se lek Dovato uzima na prazan želudac, dodaci ishrani treba da se uzmu minimum 2 sata nakon ili 6 sati pre uzimanja leka Dovato. Navedena smanjenja izloženosti dolutegraviru zapažena su kada su se dolutegravir i navedeni dodaci ishrani uzimali na prazan želudac. Kada su se uzimali nakon obroka, učinak hrane modifikovao je promene izloženosti dolutegraviru do kojih dolazi nakon istovremenog uzimanja suplemenata kalcijuma ili gvožđa pa je izloženost bila slična onoj koja se postiže kada se dolutegravir primenjuje na prazan stomak.
Suplementi gvožđa/Dolutegravir (kada se uzima na prazan želudac)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (stvaranje kompleksa sa polivalentnim jonima)	
Multivitamini (koji sadrže kalcijum, gvožđe i magnezijum) /Dolutegravir (kada se uzima na prazan želudac)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (stvaranje kompleksa sa polivalentnim jonima)	
Inhibitori protonske pumpe		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Kortikosteroidi		
Prednizon/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% Cτ ↑ 17%	Nije potrebno prilagođavanje doze.
Antidijabetici		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Kada se istovremeno primenjuje sa dolutegravirom u dozi od 50 mg QD: Metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Kada se istovremeno primenjuje sa dolutegravirom u dozi od 50 mg BID: Metformin AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111%	Potrebno je razmotriti prilagođavanje doze metformina kod započinjanja i prekidanja istovremene primene leka Dovato i metformina, kako bi se održala kontrola glikemije. Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega treba razmotriti prilagođavanje doze metformina kad se primenjuje istovremeno sa dolutegravirom, zbog povećanog rizika od laktatne acidoze kojoj su navedeni pacijenti izloženi usled povećane koncentracije metformina (videti odeljak 4.4).
Biljni lekovi		
Kantarion/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Interakcija se nije ispitivala, očekuje se smanjenje koncentracija zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A i time	Kod istovremene primene sa kantarionom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dva puta na dan. Budući da je lek Dovato tableta sa fiksnom kombinacijom doza, tokom čitavog perioda istovremenog lečenja kantarionom treba

	smanjenje izloženosti slično uočenom kod primene karbamazepina).	uzimati dodatnu tabletu dolutegravira u dozi od 50 mg, približno 12 sati nakon uzimanja leka Dovato (dostupan je poseban farmaceutski oblik dolutegravira za navedeno prilagođavanje doze, videti odeljak 4.2).
Oralni kontraceptivi		
Ethinilestradiol (EE) i Norelgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Dejstvo dolutegravira: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% Dejstvo dolutegravira: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir nije uticao na farmakodinamiku luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH), kao ni progesterona. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva kod istovremene primene sa lekom Dovato.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija sprovedena su samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lek Dovato može da se uzima tokom trudnoće, ukoliko je to klinički potrebno.

Veliki broj podataka o trudnicama (više od 1000 ishoda izloženih trudnoća) ukazuje da nema malformativne niti feto/neonatalne toksičnosti povezane sa dolutegravirom. Veliki broj podataka o trudnicama (više od 1000 ishoda izloženih trudnoća) ukazuje da nema malformativne niti feto/neonatalne toksičnosti povezane sa lamivudinom.

Nema ili postoji ograničeni broj podataka (manje od 300 ishoda izloženih trudnoća) iz upotrebe ove dvojne kombinacije u trudnoći.

Bezbednost i efikasnost dvojne terapije dolutegravir + lamivudin nije ispitivana u trudnoći.

Dve velike studije u kojima su se pratili ishodi porođaja (na više od 14 000 ishoda trudnoća) u Bocvani (Tsepamo studija) i Esvatiniju, kao i drugi izvori, ne ukazuju na povećan rizik od defekata neuralne cevi nakon izlaganja dolutegraviru.

Incidenca defekata neuralne cevi u opštoj populaciji kreće se u rasponu od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene dece (0,05-0,1%).

Podaci iz Tsepamo studije ne pokazuju značajnu razliku u prevalenci defekata neuralni cevi (0,11%) kod novorođenčadi čije majke su upotrebljavale dolutegravir u vreme začeća (više od 9400 izloženih trudnoća) u poređenju sa onima koje su upotrebljavale antiretroviralne režime lečenja bez dolutegravira u vreme začeća (0,11%), ili u poređenju sa ženama koje nisu imale infekciju HIV-virusom (0,07%).

Podaci iz Esvatini studije pokazuju istu prevalencu defekata neuralne cevi (0,08%) kod novorođenčadi čije majke su upotrebljavale dolutegravir u vreme začeća (više od 4 800 izloženih trudnoća), kao kod novorođenčadi od žena koje nisu imale infekciju HIV-virusom (0,08%).

Analizirani podaci iz Registra trudnica koje su uzimale antiretrovirusne lekove (engl. *Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) o više od 1000 trudnoća u kojima je lečenje dolutegravirom sprovođeno tokom prvog trimestra i više od 1000 trudnoća u kojima je lečenje lamivudinom sprovođeno tokom prvog trimestra, ne ukazuju na povećan rizik od većih urođenih defekata ploda bilo sa terapijom dolutegravirom ili lamivudinom, u poređenju sa njihovom osnovnom stopom ili stopom kod žena sa infekcijom HIV-virusom. Nema ili postoje ograničeni podaci iz APR-a o upotrebi dolutegravira + lamivudina kod trudnica (manje od 300 trudnoća izloženih tokom prvog trimestra).

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti sprovedenim na životinjama nisu utvrđena štetna dejstva dolutegravira na razvoj, uključujući defekte neuralne cevi (videti odeljak 5.3).

Dolutegravir prolazi kroz placentu kod ljudi. Kod trudnica koje žive sa HIV-infekcijom, medijana koncentracije dolutegravira u pupčanoj vrpci fetusa bila je približno 1,3 puta veća od koncentracije u perifernoj plazmi majke.

Nema dovoljno podataka o uticaju dolutegravira na novorođenčad.

Studije lamivudina sprovedene na životinjama pokazale su povećanje stope rane embrionalne smrti na kunićima ali ne i na pacovima (videti odeljak 5.3).

Studije na životinjama ukazuju da lamivudin može da inhibira replikaciju ćelijske DNK (videti odeljak 5.3). Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

Poremećaj funkcije mitohondrija

Pokazalo se da nukleozidni i nukleotidni analozi uzrokuju različite stepene mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo.* Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske disfunkcije kod HIV negativne odojčadi koja je bila izložena nukleozidnim analozima *in utero* i/ili nakon rođenja (videti odeljak 4.4).

Dojenje

Dolutegravir se izlučuje u humano mleko u malim koncentracijama (utvrđena je medijana odnosa koncentracije dolutegravira u majčinom mleku i plazmi majke od 0,033). Nema dovoljno podataka o uticaju dolutegravira na novorođenčad/odojčad.

Na osnovu više od 200 parova majki i dece lečenih od HIV infekcije, koncentracije lamivudina u serumu odojčadi čije su majke lečene od HIV infekcije su veoma male (< 4% koncentracije u serumu majke) i progresivno se smanjuju do nemerljivih vrednosti nakon što odojče navrši 24 nedelje. Nema dostupnih podataka o bezbednosti primene lamivudina kod dece mlađe od tri meseca.

Preporučuje se da žene koje žive sa HIV virusom ne doje svoju decu, kako bi se izbeglo prenošenje HIV-infekcije.

Plodnost

Nema podataka o dejstvu lamivudina ili dolutegravira na plodnost muškaraca ili žena. Studije na životinjama nisu pokazala da dolutegravir ili lamivudin utiču na plodnost mužjaka ili ženki (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Dovato nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Pacijente je potrebno obavestiti da je tokom terapije dolutegravirom prijavljena pojava vrtoglavice i pospanosti. Prilikom procene sposobnosti pacijenta da upravlja vozilima ili rukuje mašinama, potrebno je uzeti u obzir klinički status pacijenata i profil neželjenih reakcija leka Dovato.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljene neželjene reakcije bile su glavobolja (3%), dijareja (2%), mučnina (2%) i nesanica (2%).

Najteža neželjena reakcija prijavljena kod primene dolutergravira bila je reakcija preosetljivosti koja je uključivala osip i teška dejstva na jetru (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet navedene su u Tabeli 2 u skladu sa telesnim sistemom, klasom sistema organa i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definisana kao veoma često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 do < 1/10), povremeno (≥ 1/1000 do < 1/100), retko (≥1/10000 do < 1/1000), veoma retko (< 1/10000), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 2: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija leka Dovato na osnovu iskustva iz kliničkih ispitivanja leka Dovato i njegovih pojedinačnih supstanci i nakon stavljanja leka u promet

Učestalost	**Neželjene reakcije**
Poremećaji krvi i limfnog sistema:	
Povremeno:	neutropenija, anemija, trombocitopenija
Veoma retko:	čista aplazija crvenih krvnih ćelija
Poremećaji imunskog sistema:	
Nepoznato:	preosetljivost (videti odeljak 4.4), sindrom imunske rekonstitucije (videti odeljak 4.4)
Poremećaji metabolizma i ishrane:	
Veoma retko:	laktatna acidoza

Psihijatrijski poremećaji:	
Često:	depresija, anksioznost, nesanica, neuobičajeni snovi
Povremeno:	suicidne misli*, pokušaj suicida* *naročito kod pacijenata sa depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi
Retko:	izvršen suicid* *posebno kod pacijenata sa postojećom istorijom depresije ili psihijatrijske bolesti.
Poremećaji nervnog sistema:	
Veoma često:	glavobolja
Često:	vrtoglavica, pospanost
Veoma retko:	periferna neuropatija, parestezija
Gastrointestinalni poremećaji:	
Veoma često:	mučnina, dijareja
Često:	povraćanje, nadutost, bol/osećaj nelagodnosti u abdomenu
Retko:	pankreatitis
Hepatobilijarni poremećaji:	
Često:	povećane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST)
Povremeno:	hepatitis
Retko	akutna insufijencija jetre[1], povećana vrednost bilirubina[2]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva:	
Često:	osip, svrab, alopecija
Retko:	angioedem
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:	
Često:	artralgija, poremećaji mišića (uključujući mijalgiju)
Retko:	rabdomioliza
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:	
Često:	umor
Ispitivanja:	
Često:	povećane vrednosti kreatin fosfokinaze (CPK), povećanje telesne mase
Retko:	povećane vrednosti amilaze
[1] Ova neželjena reakcija je utvrđena tokom praćenja bezbednosti dolutegravira u	

kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima nakon stavljanja leka u promet. Kategorija učestalosti „retko" procenjena je na osnovu prijava nakon stavljanja leka u promet.

[2] U kombinaciji sa povećanim vrednostima transaminaza

Opis određenih neželjenih dejstava

Promene u laboratorijskim nalazima biohemijskih parametara
Dolutegravir se povezuje sa povećanjem koncentracije kreatinina u serumu u prvoj nedelji lečenja kada se primenjuje istovremeno sa drugim antiretrovirusnim lekovima. Povećanja koncentracije kreatinina u serumu nastupila su unutar prve četiri nedelje lečenja dolutegravirom u kombinaciji sa lamivudinom, nakon čega su vrednosti bile stabilne do 48. nedelje. Na osnovu objedinjenih podataka iz ispitivanja u okviru kliničkog ispitivanja GEMINI, nakon 48 nedelja lečenja zapažena je srednja vrednost promene od 10,3 mikromol/l (raspon od -36,3 mikromol/l do 55,7 mikromol/l) u odnosu na početne vrednosti. Navedene promene su povezane sa inhibitornim dejstvom dolutegravira na transportere kreatinina u bubrežnim tubulima. Navedene promene se ne smatraju klinički značajnim i ne odražavaju promenu brzine glomerularne filtracije.

Istovremena infekcija virusom hepatitisa B ili C
U kliničkim ispitivanjima faze III u kojima se dolutegravir primenjivao u monoterapiji mogli su biti uključeni pacijenti sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C, pod uslovom da im biohemijski parametri funkcije jetre na početku ispitivanja nisu bili veći od 5 puta iznad gornje granice normalnih vrednosti (GGN). Uopšteno, bezbednosni profil je kod pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C bio sličan uočenom kod pacijenata koji nisu imali istovremenu infekciju virusom hepatitisa B ili C, mada su u svim lečenim grupama stope odstupanja vrednosti AST-a i ALT-a bile veće u podgrupi pacijenata sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C. Na početku lečenja dolutegravirom kod nekih ispitanika sa istovremenom infekcijom virusa hepatitisa B i/ili C primećene su povećane vrednosti biohemijskih parametara funkcije jetre koje odgovaraju sindromu imunske rekonstitucije. Navedeni slučajevi su prvenstveno zabeleženi kod ispitanika kojima je obustavljena terapija za hepatitis B (videti odeljak 4.4).

Metabolički parametri
Tokom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja telesne mase i time povećanja koncentracije lipida i glukoze u krvi (videti odeljak 4.4).

Osteonekroza
Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, naročito kod pacijenata sa opštim faktorima rizika, uznapredovanom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombinovanoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost tih događaja nije poznata (videti odeljak 4.4).

Sindrom imunske reaktivacije
Kod pacijenata sa HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinovane antiretrovirusne terapije može se javiti inflamatorna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Takođe je prijavljena pojava autoimunskih poremećaja (kao što su *Graves*-ova bolest i autoimunski hepatitis); međutim, prijavljeno vreme do nastupa oboljenja je različito, pa se navedeni događaji mogu javiti i mesecima nakon započinjanja primene terapije (videti odeljak 4.4)

Pedijatrijska populacija

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o dejstvu leka Dovato kod pedijatrijske populacije. Pojedinačne komponente leka su ispitivane kod adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina).

Na osnovu postojanja ograničenih podataka o pojedinačnoj primeni dolutegravira odnosno pojedinačnoj primeni lamivudina, korišćen u kombinaciji sa drugim antiretroviroticima za lečenje adolescenata (od 12 do 17 godina), nije bilo dodatnih neželjenih reakcija u odnosu na one primećene u populaciji odraslih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nakon akutnog predoziranja lamivudinom ili dolutegravirom nisu primećeni nikakvi posebni simptomi ni znakovi, osim onih navedenih u listi neželjenih reakcija.

Nema specifičnog lečenja za predoziranje lekom Dovato. Ukoliko dođe do predoziranja, pacijenta treba lečiti suportivnom terapijom i po potrebi uvesti odgovarajuće praćenje. S obzirom na to da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može lečiti kontinuiranom hemodijalizom, mada se to nije ispitivalo u kliničkim studijama. S obzirom na to da se dolutegravir u velikoj meri vezuje za proteine u plazmi, nije verovatno da će se u značajnoj meri ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antivirusni lekovi za sistematsku primenu, antivirusni lekovi za terapiju HIV infekcija, kombinacije

ATC šifra: J05AR25

Mehanizam dejstva

Dolutegravir inhibira HIV integrazu vezivanjem za aktivno mesto integraze i blokiranjem koraka prenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne dezoksiribonukleinske kiseline (DNK), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Lamivudin putem svojih aktivnih 5'-trifosfatnih metabolita (TP) (analoga citidina) inhibira reverznu transkriptazu HIV-1 i HIV-2 ubacivanjem monofosfatnog oblika u lanac virusne DNK, što dovodi do prekida tog lanca. Lamivudin-trifosfat pokazuje značajno manju sklonost za DNK polimeraze ćelija domaćina.

Farmakodinamska dejstva

Antivirusna aktivnost u ćelijskoj kulturi
Pokazalo se da dolutegravir i lamivudin inhibiraju replikaciju laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-a u nizu različitih vrsta ćelija, uključujući transformirane ćelijske linije T-limfocita, ćelijske linije nastale od monocita/makrofaga i primarne kulture aktiviranih mononuklearnih ćelija periferne krvi i monocita/makrofaga. Koncentracija aktivne supstance potrebna da bi se virusna replikacija smanjila za 50% (IC_{50} - polovina maksimalne inhibitorne koncentracije) zavisila je od vrste virusa i ćelije domaćina.

IC_{50} dolutegravira protiv različitih laboratorijskih sojeva u mononuklearnim ćelijama periferne krvi iznosio je 0,5 nanoM, dok se u MT-4 ćelijama kretao u rasponu od 0,7 do 2 nanoM. Slične vrednosti IC_{50}s primećene su i kod kliničkih izolata, bez većih razlika među podvrstama; na panelu od 24 izolata HIV-1 iz grupa A, B, C, D, E, F i G i grupe O srednja vrednost IC_{50} iznosila je 0,2 nanoM (raspon: 0,02 - 2,14). Srednja vrednost IC_{50} za 3 izolata HIV-2 iznosila je 0,18 nanoM (raspon: 0,09 - 0,61).

Medijana ili srednje vrednosti IC_{50} lamivudina protiv laboratorijskih sojeva HIV-1 kretali su se u rasponu od 0,007 do 2,3 mikroM. Srednja vrednost IC_{50} lamivudina protiv laboratorijskih sojeva HIV-2 (LAV2 i EHO) kretala se u rasponu od 0,16 do 0,51 mikroM. Kod mononuklearnih ćelija periferne krvi vrednosti IC50 lamivudina protiv podvrsta HIV-1 (A - G) kretale su se u rasponu od 0,001 do 0,170 mikroM, dok su se protiv grupe O kretale u rasponu od 0,030 do 0,160 mikroM, a protiv izolata HIV-2 u rasponu od 0,002 do 0,120 mikroM.

Izolati HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; podvrsta C ili CRF_AC, n=13) prikupljeni od 37 nelečenih pacijenata u Africi i Aziji bili su osetljivi na lamivudin (promena IC_{50} za < 3,0 puta). Izolati grupe O prikupljeni kod pacijenata koji prethodno nisu primali antivirusnu terapiju pokazali su se veoma osetljivim na aktivnost lamivudina.

Dejstvo humanog seruma
U 100%-tnom serumu kod ljudi srednja vrednost promene aktivnosti dolutegravira iznosila je 75 puta, što je za posledicu imalo vrednost IC_{90} prilagođenu za proteine od 0,064 mikrograma/ml. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku kod primene terapijskih doza pa se u maloj meri veže za proteine u plazmi (manje od 36%).

Rezistencija

Lek Dovato je indikovan u slučajevima kada ne postoji dokumentovana rezistencija ili sumnja na rezistenciju na klasu lekova inhibitora integraze i lamivudin (videti odeljak 4.1). Za informacije o rezistenciji *in vitro* i unakrsnoj rezistenciji na druge lekove iz grupe inhibitora integraze i (engl. *Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* –NRTI), videti Sažetke karakteristika leka za dolutegravir i lamivudin.

Nijedan od dvanaest pacijenata iz grupe koja je upotrebljavala lamivudin i dolutegravir, niti devet pacijenata iz grupe koja je upotrebljavala dolutegravir i kombinaciju fiksnih doza tenofovir-dizoproksila/emtricitabina, a koji su zadovoljili kriterijume za virusološki neuspeh do 144. nedelje u ispitivanjima GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543) nije došlo do razvoja rezistencije na klasu inhibitora integraze ni na klasu NRTI tokom lečenja.

Kod prethodno nelečenih pacijenata koji su u ispitivanjima faze IIb i faze III primali dolutegravir + 2 NRTI, nije primećen razvoj rezistencije na grupu inhibitora integraze, ni na grupu NRTI (n=1118; praćenje u trajanju od 48 – 96 nedelja).

Dejstvo na elektrokardiogram

Nisu primećena značajna dejstva dolutegravira na QTc interval kod primene doza približno trostruko većih od kliničke doze. Nije sprovedeno slično ispitivanje sa lamivudinom.

Klinička efikasnost i bezbednost

Pacijenti koji prethodno nisu bili lečeni (naive) antiretrovirunim lekovima

Efikasnost leka Dovato pokazuju podaci iz 2 identična, 148-nedeljna, randomizovana, dvostruko slepa, multicentrična, kontrolisana ispitivanja neinferiornosti faze III sa paralelnim grupama pod nazivom GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543). U sklopu tih ispitivanja lečena su ukupno 1433 odrasla pacijenta sa HIV-1 infekcijom koja prethodno nisu primala antiretrovirusnu terapiji. Pacijenti koji su bili deo studije pri uključivanju su imali koncentraciju plazme HIV-1 RNK od 1000 do ≤ 500000 kopija/ml. Pacijenti su bili randomizovani za dvojni režim lečenja koji je uključivao lamivudin u dozi od 300 mg i dolutegravir u dozi od 50 mg jednom dnevno ili dolutegravir u dozi od 50 mg i tenofovir-dizoproksil/emtricitabin u dozi od 245/200 mg jednom dnevno. Primarni parametar efikasnosti u ispitivanjima GEMINI, bio je procenat pacijenata kojima je koncentracija plazme HIV-1 RNK u 48. nedelji iznosila < 50 kopija/ml (*Snapshot* algoritam za populaciju pacijenata predviđenih za lečenje koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog leka). Dvostruko slepo lečenje nastaviće se do 96. nedelje, a zatim će uslediti otvoreno lečenje do 148. nedelje.

Na osnovu analize objedinjenih podataka, na početku ispitivanja medijana starosti ispitanika iznosila je 33 godine, 15% ispitanika bile su žene, 69% ispitanika bili su belci, 9% imalo je infekciju kategorije 3 prema CDC klasifikaciji (AIDS), 20% imalo je koncentraciju HIV-1 RNK> 100000 kopija/ml, a 8% ispitanika imalo je broj CD4+ ćelija manje od 200 ćelija/mm^3. Navedene karakteristike su bile slične u oba ispitivanja i u svim lečenim grupama.

U primarnoj analizi u 48. nedelji ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2 kombinacija lamivudina i dolutegravira bila je neinferiorna kombinaciji dolutegravira i fiksnih doza tenofovir-dizoproksila/emtricitabina. Navedene nalaze je potvrdila analiza objedinjenih podataka, videti Tabelu 3.

Tabela 3: Virusološki ishodi randomizovanog lečenja u ispitivanju GEMINI u 48. nedelji (*Snapshot* algoritam)

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**
HIV-1 RNK <50 kopija/ml	91%	93%
Razlika između lečenja† (intervali pouzdanosti od 95%)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Izostanak virusološkog odgovora	3%	2%
Razlozi		
Podaci u posmatranom periodu i ≥ 50 kopija/ml	1%	<1%
Prekid lečenja zbog nedostatka efikasnosti	<1%	<1%
Prekid lečenja zbog drugih razloga i dok je vrednost bila ≥50 kopija/ml	<1%	<1%
Promena antiretrovirusne terapije	<1%	<1%
Nema virusoloških podataka unutar 48. nedelje	6%	5%
Razlozi		
Prekid ispitivanja zbog neželjenih dejstava ili smrti	1%	2%
Prekid ispitivanja zbog drugih razloga	4%	3%
Nema podataka za posmatran period, ali pacijent učestvuje u ispitivanju	<1%	0%
HIV-1 RNK <50 kopija/ml prema početnim kovarijatama		
	n/N (%)	n/N (%)
Virusno opterećenje u plazmi na početku lečenja **(kopije/ml)**		
≤100 000	526/576 (91%)	531/564 (94%)
>100 000	129/140 (92%)	138/153 (90%)
CD4+ na početku lečenja (ćelije/ mm^3)		
≤200	50/63 (79%)	51/55 (93%)
>200	605/653 (93%)	618/662 (93%)
HIV-1 podtip		
B	424/467 (91%)	452/488 (93%)
A	84/86 (98%)	74/78 (95%)
Ostali	147/163 (90%)	143/151 (95%)
Pol		
Muški	555/603 (92%)	580/619 (94%)
Ženski	100/113 (88%)	89/98 (91%)
Rasa		
Bela	451/484 (93%)	473/499 (95%)
Afroamerikanci /afričko poreklo/drugo	204/232 (88%)	196/218 (90%)

* Rezultati analize objedinjenih podataka bili su u skladu sa onima iz pojedinačnih ispitivanja u kojima je postignut primarni parametar efikasnosti (razlika u udelu pacijenata sa HIV-1 RNK<50 kopija/ml u plazmi, prema *Snapshot* algoritmu, u 48. nedelji, uz dolutegravir plus lamivudin u odnosu na dolutegravir plus kombinacija fiksnih doza tenofovir-dizoproksila/emtricitabina). Prilagođena doza iznosila je 2,6 (95% CI: -6,7; 1,5) u ispitivanju GEMINI-1 i -0,7 (95% CI: -4,3; 2,9) u ispitivanju GEMINI-2 uz unapred određenu granicu neinferiornosti od 10%.

† Na osnovu analize stratificirane *Cochran-Mantel-Haenszelovom* metodom i prilagođene za sledeće početne stratifikacijske faktore: koncentraciju plazme HIV-1 RNK (≤ 100 000 kopija/ml naspram > 100 000 kopija/ml) i broj

CD4+ ćelija (≤ 200 ćelija/mm^3 naspram > 200 ćelija/mm^3). Analiza objedinjenih podataka stratificirana je i prema ispitivanju. Za ocenu je korišćena granica neinferiornosti od 10%.

N = broj ispitanika u svakoj lečenoj grupi

U 96. nedelji i 144. nedelji kliničkih ispitivanja GEMINI, donja granica 95%-tnog intervala pouzdanosti za prilagođenu razliku između lečenja u vidu udela ispitanika sa HIV-1 RNK <50 kopija/ml (*Snapshot* algoritam) bila je veća od granične vrednosti za neinferiornost od -10% kako u pojedinačnim ispitivanjima, tako i u objedinjenoj analizi, videti Tabelu 4.

Tabela 4 Virusološki ishodi randomizovanog lečenja u ispitivanju GEMINI u 96. i 144. nedelji (*Snapshot* algoritam)

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**	**DTG + 3TC N=716**	**DTG + TDF/FTC N=717**
	96. nedelja		144. nedelja	
HIV-1 RNK <50 kopija/ml	86%	90%	82%	84%
Razlika između lečenja † (intervali pouzdanosti od 95%)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Izostanak virusološkog odgovora	3%	2%	3%	3%
Razlozi				
Podaci u posmatranom periodu, ≥ 50 kopija/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Prekid lečenja, nedostatak efikasnosti	1%	<1%	1%	<1%
Prekid lečenja, drugi razlozi, ≥50 kopija/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Promena antiretrovirusne terapije	<1%	<1%	<1%	<1%
Nema virusoloških podataka unutar 96. nedelje/144. nedelje	11%	9%	15%	14%
Razlozi				
Prekid ispitivanja zbog neželjenih dejstava ili smrti	3%	3%	4%	4%
Prekid ispitivanja zbog drugih razloga	8%	5%	11%	9%
Gubitak praćenja	3%	1%	3%	3%
Povlačenje pristanka	3%	2%	4%	3%
Odstupanje od plana ispitivanja	1%	1%	2%	1%
Odluka lekara	1%	<1%	2%	1%
Nema podataka za posmatrani period, ali pacijent učestvuje u ispitivanju	0%	<1%	<1%	<1%

* Rezultati analize objedinjenih podataka bili su u skladu sa onima iz pojedinačnih ispitivanja.

† Na osnovu analize stratificirane *Cochran-Mantel-Haenszelovom* metodom i prilagođene za sledeće početne stratifikacijske faktore: koncentraciju plazme HIV-1 RNK (≤ 100 000 kopija/ml naspram > 100 000 kopija/ml) i broj CD4+ ćelija (≤ 200 ćelija/mm^3 naspram > 200 ćelija/mm^3). Analiza objedinjenih podataka stratificirana je i prema ispitivanju. Za ocenu je korišćena granica neinferiornosti od 10%

N = broj ispitanika u svakoj lečenoj grupi

Srednja vrednost povećanja CD4+ T-ćelija do 144. nedelje iznosila je 302 ćelije/mm^3 u grupi lečenoj kombinacijom lamivudina i dolutegravira i 300 ćelija/mm^3 u grupi lečenoj kombinacijom dolutegravira i fiksnih doza tenofovira/emtricitabina.

Virusološki suprimirani pacijenti

Efikasnost dolutegravir/lamivudin kod virusološki suprimiranih pacijenata podržana je podacima iz randomizovanog, otvorenog kliničkog ispitivanja (TANGO [204862]). Ukupno 741 odrastao pacijent inficiran virusom HIV-1, bez ijednog dokaza rezistencije na NRTI ili klasu inhibitora integraze (INSTI) i koji je bio na stabilnom supresivnom terapijskom režimu zasnovanom na tenofovir alafenamidu (TBR) lečen je u kliničkim studijama. Pacijenti su bili randomizovani u odnosu 1:1 kako bi primili dolutegravir/lamivudin FDC ili nastavili sa TBR do 200. nedelje. Randomizacija je stratifikovana prema početnoj osnovnoj klasi agensa (proteaza inhibitori [PI], INSTI, ili nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze [NNRTI]). Primarni parametar efikasnosti bio je udeo ispitanika sa HIV-1 RNK u plazmi ≥50 kopija/ml (bez virusološkog odgovora) u skladu sa FDA *Snapshot* kategorijom u 48. nedelji (prilagođeno za stratifikacijski faktor randomizacije).

Na početku, medijana starosti ispitanika bila je 39 godina, 8% su bile žene i 21% ispitanici koji nisu bele rase, 5% su bili CDC klasa C (AIDS) i 98% ispitanika je imalo početnu vrednost CD4+ ćelija ≥200 ćelija/mm^3; navedene karakteristike bile su slične onima između terapijskih grupa. Ispitanici su bili na ART u proseku otprilike 3 godine pre 1. dana i otprilike 80% je bilo na TBR zasnovanoj na INSTI (uglavnom elvitegravir/kopija) na početku.

U primarnoj analizi nakon 48 nedelja kombinacija dolutegravir/lamivudin bila je neinferiorna u odnosu na TBR, sa <1% ispitanika u obe grupe koje su doživele virusološki neuspeh (HIV-1 RNK ≥50 kopija/ml) (Tabela 5).

Tabela 5: Virusološki ishodi randomizovanog lečenja u ispitivanju TANGO u 48. nedelji (*Snapshot* algoritam)

	DTG/3TC N=369	**TBR N=372**
HIV-1 RNK<50 kopija/ml*	93%	93%
Izostanak virusološkog odgovora (≥50 kopija/ml)**	<1%	<1%
Razlika u lečenju † (95% interval pouzdanosti)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
Razlozi izostanka virusološkog odgovora:		
Podaci u prozoru i ≥ 50 kopija/ml	0%	0%
Isključeni zbog nedostatka efikasnosti	0%	<1%
Isključeni zbog ostalih razloga i ≥ 50 kopija/ml	<1%	0%
Izmena u ART	0%	0%
Bez virusoloških podataka u 48. nedelji	7%	6%
Razlozi		
Prekinuto ispitivanje usled neželjenih događaja ili smrti	3%	<1%
Prekinuto ispitivanje iz drugih razloga	3%	6%
Izostanak podataka tokom prozora, ali u toku ispitivanja	0%	<1%

*Zasnovano na margini neinferiornosti od 8%, DTG/3TC je neinferioran u odnosu na TBR u 48.nedelji u sekundarnoj analizi (udeo ispitanika koji je dostigao <50 kopija/ml HIV-1 RNK u plazmi).
**Zasnovano na margini neinferiornosti od 4%, DTG/3TC je neinferioran u odnosu na TBR u 48.nedelji u primarnoj analizi (udeo ispitanika sa HIV-1 RNK u plazmi ≥50 kopija/ml).
†Zasnovano na CMH-stratifikovanoj analizi prilagođenoj za početnu treću klasu agensa (IP, NNRTI, INSTI).
N= Broj ispitanika u svakoj lečenoj grupi; TBR=terapijski režimi zasnovani na tenofovir alafenamidu

Rezultati lečenja između terapijskih grupa u 48. nedelji bili su slični za faktor stratifikacije, početnu treću klasu agensa i između podgrupa po uzrastu, polu, rasi, početnom broju $CD4^+$ ćelija, CDC HIV stadijumu bolesti i državi. Medijana promene od početnog broja $CD4^+$ ćelija u 48. nedelji bila je 22,5 ćelija po mm^3 kod pacijenata koji su prevedeni na dolutegravir/lamivudin i 11,0 ćelija po mm^3 kod pacijenata koji su ostali na TBR.

Nakon 96 nedelja u TANGO studiji, udeo ispitanika sa HIV-1 RNK ≥50 c/ml (*Snapshot* algoritam) bio je 0,3% u grupi koja je lečena kombinacijom dolutegravir/lamivudin odnosno 1,1% u grupi koja je lečena sa TBR. Na osnovu granične vrednosti neinferiornosti od 4%, kombinacija dolutegravir/lamivudin je ostala neinferiorna u odnosu na TBR, jer je gornja granica intervala pouzdanosti od 95% za prilagođenu razliku između terapija (-2,0%; 0,4%) bila manja od 4% za ITT E populaciju.

Medijana promena broja CD4+ T-ćelija u 96. nedelji u odnosu na početnu vrednost bila je 61 ćelija/mm^3 u grupi koja je uzimala dolutegravir/lamivudin i 45 ćelija/mm^3 u grupi koja je uzimala TBR.

Nakon 144. nedelje, udeo pacijenata sa HIV-1 RNK ≥50 kopija/ml (*Snapshot* algoritam) iznosio je 0,3% i 1,3% u grupi koja je uzimala dolutegravir/lamivudin i 1,3% u grupi koja je uzimala TBR. Na osnovu granične vrednosti neinferiornosti od 4%, dolutegravir/lamivudin je ostao neinferioran u odnosu na TBR, jer je gornja granica 95% intervala poverenja za prilagođenu razliku u lečenju (-2,4%, 0,2%) bila manja od 4% za ITT E populaciju.

Medijana promene od početnog broja CD4+ T-ćelija u 144. nedelji bila je 36 ćelija/mm^3 u grupi koja je upotrebljavala dolutegravir/lamivudin i 35 ćelija/mm^3 u grupi koja je upotrebljavala TBR.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost leka Dovato ili dvojne kombinacije dolutegravira i lamivudina (kao posebnih lekova) nije se ispitivala kod dece ili adolescenata.

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Dovato u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije za lečenje HIV infekcije.

5.2. Farmakokinetički podaci

Kod primene na prazan želudac postignuta je bioekvivalentnost sa obzirom na vrednost C_{max} dolutegravira između leka Dovato i lamivudina u dozi od 300 mg primenjenog istovremeno sa dolutegravirom u dozi od 50 mg . Vrednost AUC_{0-t} dolutegravira bila je 16% veća kod upotrebe leka Dovato nego kod uzimanja dolutegravira u dozi od 50 mg zajedno sa lamivudinom u dozi od 300 mg. Navedeno povećanje se ne smatra klinički značajnim.

Kod primene na prazan želudac postignuta je bioekvivalentnost s obzirom na to da je vrednost AUC lamivudina između leka Dovato i lamivudina u dozi od 300 mg primenjenog istovremeno sa dolutegravirom u dozi od 50 mg. Vrednost C_{max} lamivudina bila je 32% veća kod upotrebe leka Dovato nego kod uzimanja

lamivudina u dozi od 300 mg zajedno sa dolutegravirom u dozi od 50 mg. Veća vrednost C_{max} lamivudina ne smatra se klinički značajnom.

Resorpcija

Dolutegravir i lamivudin brzo se resorpcija nakon oralne upotrebe. Apsolutna bioraspoloživost dolutegravira nije ustanovljena. Apsolutna bioraspoloživost oralno primenjenog lamivudina kod odraslih iznosi približno 80 - 85%. Kod upotrebe leka Dovato medijana vremena do postizanja maksimalne koncentracije plazme vrednost (t_{max}) iznosi 2,5 sati za dolutegravir i 1,0 sati za lamivudin, kada se lek uzima na prazan želudac.

Izloženost dolutegraviru u osnovi je bila slična kod zdravih ispitanika i ispitanika sa HIV-1 infekcijom. Nakon upotrebe dolutegravira u dozi od 50 mg jednom dnevno kod odraslih ispitanika sa HIV-1 infekcijom, farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže (geometrijska srednja vrednost [% koeficijenta varijacije - CV]) utvrđeni na osnovu populacione farmakokinetičke analize bili su sledeći: vrednosti $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) mikrograma.h/mL, vrednost C_{max} = 3,67 (20) mikrograma/ml i vrednost C_{min} = 1,11 (46) mikrograma/ml. Nakon oralne upotrebe višekratnih doza lamivudina od 300 mg jednom dnevno u periodu od sedam dana, srednja vrednost (CV) C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 2,04 mikrograma/ml (26%), a srednja vrednost (CV) $AUC_{(0-24)}$ 8,87 mikrograma.h/ml (21%).

Nakon upotrebe jedne tablete leka Dovato uz obrok sa velikim procentom masti vrednosti $AUC_{(0-\infty)}$ i C_{max} dolutegravira povećale su se za 33% odnosno 21%, dok se vrednost C_{max} lamivudina smanjila za 30% u odnosu na primenu na prazan stomak. Obrok sa velikim procentom masti nije uticao na vrednost $AUC_{(0-\infty)}$ lamivudina. Navedene promene nisu klinički značajne. Lek Dovato se može upotrebljavati sa hranom ili bez nje.

Distribucija

Prividni volumen distribucije dolutegravira (Vd/F) iznosi 17 - 20 l. U ispitivanjima intravenske primene utvrđeno je da srednja vrednost prividnog volumena distribucije lamivudina iznosi 1,3 l/kg.

In vitro podaci pokazuju da se dolutegravir u velikoj meri (> 99%) vezuje za proteine plazme kod ljudi. Vezivanje dolutegravira za proteine plazme ne zavisi od koncentracije dolutegravira. Ukupni odnos koncentracije radioaktivnosti povezane sa lekom u krvi i plazmi u proseku su se kretali između 0,441 i 0,535, što ukazuje na minimalnu povezanost radioaktivnosti sa krvnim ćelijama. Udeo nevezanog dolutegravira u plazmi povećava se pri malim vrednostima albumina u serumu (< 35 g/l), što je primećeno kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza i u ograničenoj meri se vezuje za proteine plazme *in vitro* (< 16% - 36% veže se za albumin u serumu).

Dolutegravir i lamivudin pronađeni su u cerebrospinalnoj tečnosti. Kod 13 prethodno nelečenih ispitanika koji su lečeni stabilnim režimom koji je uključivao dolutegravir u kombinaciji sa abakavirom/lamivudinom, koncentracije dolutegravira u cerebrospinalnoj tečnosti prosečno su iznosile 18 nanograma/ml (u poređenju sa koncentracijama nevezanog leka u plazmi i iznad vrednosti IC_{50}). Srednja vrednost odnosa koncentracija lamivudina u cerebrospinalnoj tečnosti i serumu 2 - 4 sata nakon oralne primene iznosila je približno 12%. Stvarni raspon prodiranja lamivudina u centralni nervni sistem i njegova povezanost sa kliničkom efikasnošću nisu poznati.

Dolutegravir je pronađen u genitalijama žena i muškaraca. Vrednost AUC u cervikovaginalnoj tečnosti, cervikalnom tkivu i vaginalnom tkivu iznosio je 6 - 10% odgovarajuće vrednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Vrednost AUC u semenu je iznosila 7%, a u rektalnom tkivu 17% odgovarajuće vrednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

Biotransformacija

Dolutegravir se primarno metaboliše posredstvom UGT1A1, a manjim delom posredstvom CYP3A (9,7% ukupne doze primenjene u ispitivanju ravnoteže mase kod ljudi). Dolutegravir je glavna cirkulirajuća supstanca u plazmi; eliminacija aktivne supstance u nepromenjenom obliku kroz bubrege je mala (< 1% doze). Pedeset i tri posto ukupne oralne doze izlučuje se u nepromenjenom obliku putem fecesa. Nije poznato da li je sve ili samo deo toga posledica neresorbovane aktivne supstance ili izlučivanja glukuronidacijskog konjugata u žuč, koji se u lumenu creva može dalje razgraditi i činiti prethodno jedinjenje. Trideset i dva posto ukupne oralne doze izlučuje se kroz mokraću u obliku eter-glukuronida dolutegravira (18,9% ukupne doze), metabolita dobivenog N-dealkilacijom (3,6% ukupne doze) i metabolita koji nastaje oksidacijom na benzilnom atomu ugljenika (3,0% ukupne doze).

Metabolizam je sporedan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se pretežno uklanja izlučivanjem kroz bubrege u nepromenjenu obliku. S obzirom na to da se lamivudin u maloj meri metabolizuje u jetri (5 - 10%), mala je verovatnoća metaboličkih interakcija između lamivudina i drugih lekova.

Interakcije sa drugim lekovima

In vitro, dolutegravir nije pokazao ni direktnu ni slabu inhibiciju (IC_{50} > 50 mikroM) enzima citohroma P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 i UGT2B7 ni transportera P-gp, BCRP, BSEP, pumpe za izlučivanje žučnih soli polipeptidnog transportera organskih anjona (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina koji uzrokuje rezistenciju na veći broj lekova (MRP)2 i MRP4. *In vitro,* dolutegravir nije indukovao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Na osnovu tih podataka, ne očekuje se da će dolutegravir uticati na farmakokinetiku lekova koji su supstrati za glavne enzime ili transportere (videti odeljak 4.5).

In vitro, dolutegravir nije bio supstrat transportera kod ljudi OATP 1B1, OATP 1B3 i OCT 1.

In vitro, lamivudin nije inhibirao ni indukovao CYP enzime (kao što su CYP3A4, CYP2C9 ili CYP2D6) i nije inhibirao ili je slabo inhibirao OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ili MATE2-K. Zbog toga se ne očekuje da će lamivudin uticati na koncentracije plazme lekova koji su supstrati tih enzima ili transportera.

Lamivudin se nije u značajnoj meri metabolizovao posredstvom CYP enzima.

Eliminacija

Dolutegravir ima terminalno poluvreme eliminacije od ~ 14 sati. Na osnovu populacione farmakokinetičke analize utvrđeno je da prividni klirens nakon oralne primene (CL/F) kod pacijenata sa HIV infekcijom iznosi približno 1 l/h.

Zapaženo poluvreme eliminacije lamivudina iznosi 18 - 19 sati. Kod pacijenata koji su primali lamivudin u dozi od 300 mg jednom dnevno, terminalno unutarćelijsko poluvreme eliminacije lamivudin-trifosfata iznosilo je 16 - 19 sati. Srednja vrednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi približno 0,32 l/h/kg, a najvećim se delom odvija kroz bubrege (> 70%) posredstvom sistema prenosa organskih katjona. Ispitivanja kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega pokazuju da poremećaj funkcije bubrega utiče na eliminaciju lamivudina. Preporučuje se smanjenje doze lamivudina kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 30 mL/min (videti odeljak 4.2).

Farmakokinetički/farmakodinamski odnos(i)

U randomizovanom ispitivanju za određivanje raspona doza, koje je sprovedeno kod ispitanika sa HIV-1 infekcijom lečenih dolutegravirom u monoterapiji (ING111521), primećena je brza antivirusna aktivnost i antivirusna aktivnost koja zavisi od doze, uz srednju vrednost smanjenja koncentracije HIV-1 RNK od 2,5 log_{10} nakon 11 dana primene doze od 50 mg. Navedeni antivirusni odgovor održao se 3 - 4 dana nakon poslednje uzete doze u grupi koja je primala dozu od 50 mg.

Posebne populacije pacijenata

Deca
Farmakokinetika dolutegravira kod 10 adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina) sa HIV-1 infekcijom koji su prethodno bili lečeni antiretrovirusnim lekovima pokazala je da primena dolutegravira u dozi od 50 mg jednom dnevno dovodi do izloženosti dolutegraviru u poređenju sa onom primećenom kod odraslih pacijenata koji su primali dolutegravir u dozi od 50 mg jednom dnevno.

Dostupni su ograničeni podaci o primeni lamivudina u dnevnoj dozi od 300 mg kod adolescenata. Farmakokinetički parametri slični su prijavljenim kod odraslih pacijenata.

Stariji pacijenti
Populaciona farmakokinetička analiza dolutegravira na osnovu podataka prikupljenih kod odraslih pacijenata sa HIV-1 infekcijom pokazala je da životno doba nije imalo klinički značaj na izloženost dolutegraviru.

Farmakokinetički podaci za lamivudin i dolutegravir kod ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

Oštećenje funkcije bubrega
Prikupljeni su farmakokinetički podaci za dolutegravir i lamivudin kao posebne aktivne supstance.

Bubrežni klirens aktivne supstance u nepromenjenu obliku sporedan je put eliminacije dolutegravira. Ispitivanje farmakokinetike dolutegravira sprovedeno je kod ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr < 30 mL/min). Nisu primećene klinički značajne razlike u farmakokinetici između ispitanika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CLcr <30 mL/min) i njima odgovarajućim kontrolnim zdravim ispitanicima. Dolutegravir se nije ispitivao kod pacijenata na dijalizi, ali se ne očekuju razlike u izloženosti. Ispitivanja sprovedena kod pacijenata koji su uzimali lamivudin pokazuju da su kod pacijenata sa poremećajem funkcije bubrega koncentracije plazme leka (vrednost AUC) povećane zbog smanjenog klirensa.

S obzirom na utvrđene podatke za lamivudin, ne preporučuje se upotreba leka Dovato kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 30 mL/min.

Oštećenje funkcije jetre
Prikupljeni su farmakokinetički podaci za dolutegravir i lamivudin kao posebne aktivne supstance.

Dolutegravir se prvenstveno metaboliše i izlučuje putem jetre. Jedna doza dolutegravira od 50 mg primenjena je kod 8 ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (*Child-Pugh* klasa B) i kod 8 kontrolnih zdravih odraslih ispitanika. Iako je ukupna koncentracija dolutegravira u plazmi bila slična, kod ispitanika sa umerenim oštećenjem funkcije jetre izloženost nevezanom dolutegraviru bila je 1,5 - 2 puta veća nego kod kontrolnih zdravih ispitanika. Ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Uticaj teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku dolutegravira nije se ispitivao.

Podaci prikupljeni kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre, pokazuju da poremećaj funkcije jetre nema značajnog uticaja na farmakokinetiku lamivudina.

Polimorfizmi enzima koji metabolišu lekove
Nema dokaza da česti polimorfizmi enzima koji metabolišu lekove menjaju farmakokinetiku dolutegravira u klinički značajnoj meri. U metaanalizi farmakogenomskih uzoraka prikupljenih pri kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod zdravih ispitanika, ispitanici sa genotipovima UGT1A1 (n=7) koji su povezani sa slabim metabolizmom dolutegravira imali su 32% manji klirens dolutegravira i 46% veću vrednost AUC u poređenju sa ispitanicima sa genotipovima koji su povezani sa normalnim metabolizmom putem UGT1A1 (n=41).

Pol
Populacione farmakokinetičke analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima su se dolutegravir ili lamivudin uzimali u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima kod odraslih pacijenata pokazale su da pol nije imao klinički značajnog efekta na izloženost dolutegraviru ni lamivudinu. Nema dokaza da bi bilo potrebno prilagoditi dozu dolutegravira ili lamivudina na osnovu učinaka pola na farmakokinetičke parametre.

Rasa
Populacione farmakokinetičke analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima se dolutegravir primenjivao u kombinaciji sa drugim antiretrovirusnim lekovima kod odraslih pacijenata pokazale su da rasa nije imala klinički značajnog učinka na izloženost dolutegraviru. Farmakokinetički parametri dolutegravira nakon oralne upotrebe jedne doze kod ispitanika japanskog porekla čine se sličnima parametrima zapaženim kod ispitanika sa zapada (SAD). Nema dokaza da bi bilo potrebno prilagoditi dozu lamivudina ili dolutegravira na osnovu uticaja rase na farmakokinetičke parametre.

Istovremena infekcija virusom hepatitisa B ili C

Populaciona farmakokinetička analiza pokazala je da istovremena infekcija virusom hepatitisa C nije imala klinički značajnog uticaja na izloženost dolutegraviru. Podaci o primeni kod ispitanika sa istovremenom infekcijom virusom hepatitisa B su ograničeni (videti odeljak 4.4).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema dostupnih podataka o dejstvu kombinacije dolutegravira i lamivudina na životinjama.

Karcinogeneza i mutageneza

Dolutegravir nije bio mutagen ni klastogeničan u *in vitro* ispitivanjima sprovedenim na bakterijskim ćelijama i kultivisanim ćelijama sisara niti u *in viv*o mikronukleusnom testu sprovedenom na glodarima. U testovima na bakterijama lamivudin nije bio mutagen, ali kao i mnogi nukleozidni analozi, inhibira ćelijsku DNK replikaciju u testovima na sisarima *in vitro,* kao što je test mišjeg limfoma. Rezultati dva mikronukleusna testa kod pacova *in vivo* sa lamivudinom bili su negativni.
Lamivudin nije ispoljio genotoksičnu aktivnost u ispitivanjima *in vivo.*

Karcinogeni potencijal kombinacije dolutegravira i lamivudina nije ispitivan. Dolutegravir nije ispoljio karcinogeni potencijal u dugotrajnim ispitivanjima sprovedenim na miševima i pacovima. Kod dugotrajnih ispitivanja oralne karcinogenosti na miševima i pacovima, lamivudin nije ispoljio karcinogeni potencijal.

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

U okviru ispitivanja reproduktivne toksičnosti sprovedene na životinjama, pokazano je da dolutegravir i lamivudin prolaze kroz placentu.

Oralna upotreba dolutegravira kod gravidnih ženki pacova u dozama do 1000 mg/kg dnevno od 6. do 17. dana gestacije nije uzrokovala toksičnost za majku, razvojnu toksičnost ili teratogenost (izloženost 37,2 puta veća od kliničke izloženosti pri primeni doze od 50 mg jednom dnevno kod ljudi na prazan stomak utvrđeno na osnovu vrednosti AUC-a). Oralna upotreba dolutegravira sprovedena na gravidnim ženkama kunića u dozama do 1000 mg/kg dnevno od 6. do 18. dana gestacije, nije uzrokovala razvojnu toksičnost ili teratogenost (izloženost 0,55 puta veća od kliničke izloženosti pri primeni doze od 50 mg jednom dnevno kod ljudi na prazan stomak, utvrđeno na osnovu vrednosti AUC-a). Kod kunića je toksičnost za majku (smanjenje unosa hrane, neodgovarajuće izlučivanje/izostanak defekacije/uriniranja, suprimirano povećanje telesne mase) primećena je pri primeni doze od 1000 mg/kg (izloženost 0,55 puta veća od kliničke izloženosti pri primeni doze od 50 mg jednom dnevno kod ljudi na prazan stomak, utvrđeno na osnovu vrednosti AUC-a).

Lamivudin nije bio teratogen u studijama koje su sprovedene na životinjama, ali su postojale indikacije da se javlja povećanje učestalosti rane smrtnosti embriona kod kunića, pri relativno maloj sistemskoj izloženosti, u poređenju sa onom koja se postižu kod ljudi. Slično dejstvo nije primećeno na pacovima, čak i pri veoma velikoj sistemskoj izloženosti.

Ispitivanje plodnosti na pacovima je pokazalo da dolutegravir ili lamivudin nemaju dejstva na plodnost mužjaka ili ženki.

Toksičnost pri ponovljenom doziranju

U okviru ispitivanja toksičnosti ponovljenih oralnih doza na pacovima (do 26 nedelja) i majmunima (do 38 nedelja) procenjen je uticaj dugoročne primene terapije velikim dozama dolutegravira. Primarno dejstvo dolutegravira bile su gastrointestinalna intolerancija ili iritacija na pacovima i majmunima pri dozama koje su dovele do sistemske izloženosti od približno 28,5 odnosno 1,1 puta većoj od kliničke izloženosti pri primeni doze od 50 mg jednom dnevno kod ljudi, utvrđeno na osnovu vrednosti AUC-a. S obzirom na to da se gastrointestinalna intolerancija (GI) smatra posledicom lokalne primene aktivne supstance, moguće je odgovarajuće izraziti vrednost doze koja je bezbedna za primenu kod navedene toksičnosti u mg/kg ili mg/m^2. Gastrointestinalna intolerancija kod majmuna se javljala nakon primene doza koje su bile 30 puta veće od ekvivalentne doze kod ljudi izražene u mg/kg (na osnovu telesne mase od 50 kg) i 11 puta veće od ekvivalentne doze kod ljudi izražene u mg/m^2 za kliničku dozu od 50 mg jednom dnevno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Celuloza, mikrokristalna;
Natrijum–skrobglikolat;
Magnezijum-stearat;
Manitol (E421);
Povidon (K29/32);
Natrijum-stearilfumarat.

Film (obloga) tablete:

Aquarius™ BP 18237 White ili Opadry® OY-S-28876 White 18mg:
Hipromeloza (E464);
Makrogol;
Titan-dioksid (E171).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

4 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje leka je boca neprozirna, bela od polietilena visoke gustine (HDPE) zatvorena polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za decu i zatopljena polietilenskom zaštitnom folijom, koja sadrži 30 film tableta.
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 boca sa 30 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

EVROPA LEK PHARMA D.O.O. BEOGRAD
Bore Stankovića 2, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj obnove dozvole: 000331078 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 10.07.2020.
Datum obnove dozvole: 08.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.