

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 × 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 < 30 ml/min empfohlen (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit leichter oder mittelgradiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Lamivudin-Exposition ist jedoch bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min signifikant erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

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 und bei Jugendlichen mit einem Körpergewicht unter 40 kg ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können 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 Behandlungseffekt auf die Blutlipidwerte und das Gewicht belegt. 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 Gelenksbeschwerden 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 Infek-

tionen 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.

Anwendung bei Patienten mit mittelgradiger Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Dovato erhalten, kann die Lamivudin-Exposition (AUC) 1,6- bis 3,3-fach höher sein als bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von ≥ 50 ml/min. Es gibt keine Sicherheitsdaten aus randomisierten, kontrollierten Studien, in denen Dovato mit den einzelnen Komponenten bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die eine angepasste Lamivudin-Dosis erhielten, verglichen wird. In den ursprünglichen Lamivudin-Zulassungsstudien wurden in Kombination mit Zidovudin höhere Lamivudin-Expositionen mit höheren Raten an hämatologischen Toxizitäten assoziiert (Neutropenie und Anämie), obwohl Studienabbrüche aufgrund von Neutropenie oder Anämie bei $< 1\%$ der Patienten auftraten. Andere Lamivudin-assoziierte Nebenwirkungen (wie gastrointestinale und hepatische Beschwerden) können auftreten.

Patienten mit einer anhaltenden Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min, die Dovato erhalten, sollten hinsichtlich Lamivudin-assoziiierter Nebenwirkungen (insbesondere hämatologischer Toxizitäten) überwacht werden. Für den Fall, dass eine Neutropenie oder Anämie neu auftritt oder sich verschlechtert, ist eine Dosisanpassung von Lamivudin gemäß der zugrunde liegenden Gebrauchsinformation indiziert. Da diese mit Dovato nicht erreicht werden kann, sollte Dovato abgesetzt und die individuellen Komponenten angewendet werden, um das Behandlungsschema zu stellen.

Arzneimittelwechselwirkungen

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Dolutegravir und Lamivudin

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

Die Resorption von Dolutegravir wird durch bestimmte Metallkationen enthaltende Antazida und Nahrungsergänzungsmittel reduziert (siehe Tabelle 1 ab Seite 3).

Lamivudin wird renal ausgeschieden. Die aktive renale Ausscheidung von Lamivudin in den Urin wird durch den OCT2- und den Multidrug- und Toxin-Extrusion-Transporter (MATE1 und MATE2-K) vermittelt. Trimethoprim (ein Inhibitor dieser Arzneimitteltransporter) erhöht nachweislich die Plasmakonzentration von Lamivudin, jedoch war der daraus resultierende Anstieg klinisch nicht signifikant (siehe Tabelle 1). Dolutegravir ist ein OCT2- und MATE1-Inhibitor;

Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten

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 En-

zyme oder Transporter, wie z.B. CYP3A4, CYP2C9 und P-gp, sind (für weitere Informationen siehe Abschnitt 5.2).

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

In vitro hemmt 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“, die maximale beobachtete Konzentration als „C_{max}“ und „C_τ“ als die Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls). Die in der Tabelle aufgeführten Wechselwirkungen sollten nicht als vollständig, sondern als repräsentativ für die untersuchten Arzneimittelklassen angesehen werden.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Tabelle 1: Arzneimittelwechselwirkungen

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Antivirale Arzneimittel		
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
Etravirin ohne geboosterte Protease-Inhibitoren/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 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 _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Darunavir + Ritonavir + Etravirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 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).

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4

Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Antivirale Arzneimittel		
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren</i>		
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 _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
<i>Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs)</i>		
Tenofoviridisoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _t ↓ 8 % Tenofovir ↔	Wenn Dovato mit Tenofovir, Didanosin, Stavudin oder Zidovudin kombiniert wird, ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Emtricitabin, Didanosin, Stavudin, Tenofovir-alafenamid, 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 _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historische Kontrollen) (Hemmung der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Atazanavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _t ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Tipranavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Tipranavir/Ritonavir beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir zweimal täglich 50 mg. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Tipranavir/Ritonavir ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Fosamprenavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Fosamprenavir/Ritonavir senkt die Dolutegravir-Konzentration. Basierend auf begrenzten Daten führte dies in Phase-III-Studien jedoch nicht zu einer geringeren Wirksamkeit. Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Lopinavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Antivirale Arzneimittel		
Protease-Inhibitoren		
Darunavir + Ritonavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Andere antivirale Arzneimittel		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 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.
Antinfektiva		
Trimethoprim/Sulfamethoxazol (Cotrimoxazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg einmal täglich über 5 Tage/300 mg Einzeldosis)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (Hemmung der Transporter organischer Kationen)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Wirkstoffe gegen Mykobakterien		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin beträgt die Dosis von Dolutegravir 50 mg zweimal täglich. Da es sich bei Dovato um eine fixe Kombination handelt, sollte für die Dauer der Koadministration mit Rifampicin ungefähr 12 Stunden nach Dovato eine zusätzliche 50-mg-Tablette Dolutegravir eingenommen werden (für diese Dosisanpassung steht ein Monopräparat von Dolutegravir zur Verfügung, siehe Abschnitt 4.2).
Rifabutin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Antiepileptika		
Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 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.)	
Antihistaminika (Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten)		
Ranitidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 6

Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Antihistaminika (Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten)		
Cimetidin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. Eine klinisch signifikante Wechselwirkung ist unwahrscheinlich.	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Zytotoxische Arzneimittel		
Cladribin/Lamivudin	Die Wechselwirkung wurde nicht untersucht. <i>In vitro</i> hemmt Lamivudin die intrazelluläre Phosphorylierung von Cladribin. Im Falle einer Kombination in der klinischen Anwendung führt dies zu einem möglichen Risiko eines Wirksamkeitsverlustes von Cladribin. Einige klinische Befunde stützen ebenfalls eine mögliche Wechselwirkung zwischen Lamivudin und Cladribin.	Die gleichzeitige Anwendung von Dovato und Cladribin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Sonstiges		
Sorbitol		
Sorbitol-Lösung (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudin	300 mg Einzeldosis Lamivudin Lösung zum Einnehmen Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %; 55 %	Die dauerhafte Anwendung von Dovato zusammen mit Arzneimitteln, die Sorbitol oder andere osmotisch wirkende Polyalkohole oder Monosaccharidalkohole (z. B. Xylitol, Mannitol, Lactitol, Maltitol) enthalten, sollte möglichst vermieden werden. Wenn die dauerhafte gleichzeitige Einnahme nicht vermieden werden kann, soll eine häufigere Überwachung der HIV-1-Viruslast in Betracht gezogen werden.
Kaliumkanalblocker		
Fampridin (auch als Dalfampridin bekannt)/ Dolutegravir	Fampridin ↑	Die gleichzeitige Anwendung von Dolutegravir kann zu Krampfanfällen führen, da durch die Hemmung des OCT2-Transporters erhöhte Fampridin-Plasmakonzentrationen auftreten können; die gleichzeitige Anwendung wurde nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Fampridin mit Dovato ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antazida und Nahrungsergänzungsmittel		
Magnesium-/aluminiumhaltige Antazida/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Magnesium- und aluminiumhaltige Antazida sollten mit deutlichem zeitlichen Abstand zur Einnahme von Dovato eingenommen werden (mindestens 2 Stunden danach oder 6 Stunden davor).
Calciumhaltige Nahrungsergänzungsmittel/ Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	– Wird Dovato mit einer Mahlzeit eingenommen, können Nahrungsergänzungsmittel oder Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten, gleichzeitig eingenommen werden. – Wenn Dovato im nüchternen Zustand eingenommen wird, sollte die Einnahme von derartigen Nahrungsergänzungsmitteln mindestens 2 Stunden nach oder 6 Stunden vor der Einnahme von Dovato erfolgen.
Eisenhaltige Nahrungsergänzungsmittel/ Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die angegebene Abnahme der Dolutegravir-Exposition wurde bei der Einnahme von Dolutegravir und diesen Nahrungsergänzungsmitteln im Nüchternzustand beobachtet. Nach einer Mahlzeit wurden die Änderungen hinsichtlich der Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln durch die Wechselwirkung mit der Nahrung modifiziert; dies führte zu einer Exposition, die der von Dolutegravir bei Einnahme im nüchternen Zustand ähnelt.
Multivitaminpräparate, die Calcium, Eisen oder Magnesium enthalten/ Dolutegravir (Einnahme im Nüchternzustand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexbildung mit polyvalenten Ionen)	Die angegebene Abnahme der Dolutegravir-Exposition wurde bei der Einnahme von Dolutegravir und diesen Nahrungsergänzungsmitteln im Nüchternzustand beobachtet. Nach einer Mahlzeit wurden die Änderungen hinsichtlich der Exposition bei gleichzeitiger Einnahme von calcium- oder eisenhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln durch die Wechselwirkung mit der Nahrung modifiziert; dies führte zu einer Exposition, die der von Dolutegravir bei Einnahme im nüchternen Zustand ähnelt.
Protonenpumpen-Inhibitoren		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.
Kortikosteroide		
Prednison/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Eine Anpassung der Dosis ist nicht erforderlich.

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Wechselwirkung Änderung des geometrischen Mittelwertes (%)	Empfehlungen zur Komedikation
Sonstiges		
Antidiabetika		
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).
Phytopharmaka		
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).
Orale Kontrazeptiva		
Ethinylestradiol (EE) und Norelgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Wirkung von Dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Wirkung von Dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hat keinen pharmakodynamischen Effekt auf das luteinisierende Hormon (LH), das follikelstimulierende Hormon (FSH) und Progesteron. Eine Dosisanpassung von oralen Kontrazeptiva ist bei gleichzeitiger Einnahme von Dovato nicht erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

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

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

Schwangerschaft

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

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

Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten in der Allgemeinbevölkerung liegt bei 0,5–1 Fall je 1.000 Lebendgeburten (0,05–0,1 %). Die meisten Neuralrohrdefekte treten inner-

halb der ersten 4 Wochen der Embryonalentwicklung nach der Empfängnis auf (ungefähr 6 Wochen nach der letzten Menstruation). Wenn eine Schwangerschaft im ersten Trimester unter Dovato bestätigt wird, sollte der Nutzen und die Risiken einer Weiterführung der Behandlung mit Dovato gegenüber einem Wechsel zu einem anderen antiretroviralen Behandlungsschema mit der Patientin besprochen werden, wobei das Gestationsalter und die kritische Zeitspanne der Entwicklung von Neuralrohrdefekten zu berücksichtigen sind.

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

In tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Dolutegravir wurden keine unerwünschten Entwicklungsergebnisse, einschließlich Neuralrohrdefekten, festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

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

erwartete Nutzen das potenzielle Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Dolutegravir passiert die Plazenta beim Menschen. Bei schwangeren Frauen, die mit HIV leben, war die mittlere Dolutegravir-konzentration in der fetalen Nabelschnur etwa 1,3-fach höher als im mütterlichen peripheren Plasma.

Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene vor.

Weitreichende Erfahrungen hinsichtlich der Anwendung von Lamivudin an schwangeren Frauen (mehr als 5.200 Schwangerschaftsausgänge nach Exposition im ersten Trimester) deuten nicht auf ein Fehlgeburtsrisiko 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 Nucleosid- und Nucleotidanaloga 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 Nucleosidanaloga exponiert waren (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Dolutegravir geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (es wurde ein mittleres Verhältnis von Dolutegravir in der Muttermilch zum mütterlichen Plasma von 0,033 nachgewiesen). Es liegen nur unzureichende Informationen über die Auswirkungen von Dolutegravir auf Neugeborene/Kinder vor.

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

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht

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
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Gelegentlich:	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
Sehr selten:	Aplastische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems:	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktion (siehe Abschnitt 4.4), Immun-Rekonstitutions-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Sehr selten:	Laktatazidose
Psychiatrische Erkrankungen:	
Häufig:	Depression, Angstzustände, Schlaflosigkeit, Alpträume
Gelegentlich:	Suizidgedanken*, Suizidversuch*, Panikattacke *insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte
Selten:	Vollendeter Suizid* *insbesondere bei Patienten mit einer Depression oder einer psychiatrischen Erkrankung in der Vorgeschichte
Erkrankungen des Nervensystems:	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Somnolenz
Sehr selten:	Periphere Neuropathie, Parästhesie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall
Häufig:	Erbrechen, Blähungen, abdominale Schmerzen/abdominale Beschwerden
Selten:	Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen:	
Häufig:	Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALT) und/oder Aspartat-Aminotransferase (AST)
Gelegentlich:	Hepatitis
Selten:	Akutes Leberversagen ¹ , erhöhtes Bilirubin ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:	
Häufig:	Hautausschlag, Pruritus, Haarausfall
Selten:	Angioödem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	
Häufig:	Arthralgie, Muskelbeschwerden (einschließlich Myalgie)
Selten:	Rhabdomyolyse
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	
Häufig:	Abgeschlagenheit (<i>Fatigue</i>)
Untersuchungen:	
Häufig:	Anstieg der Kreatin-Phosphokinase (CPK), erhöhtes Gewicht
Selten:	Anstieg der Amylase

¹ Diese Nebenwirkungen wurden durch Überwachung von Dolutegravir in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln nach der Markteinführung identifiziert. Die Häufigkeitskategorie „selten“ wurde basierend auf Berichten nach der Markteinführung abgeschätzt.

² In Kombination mit erhöhten Transaminasen.

bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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-Krea-

tininwerte innerhalb der ersten vier Behandlungswochen auf und blieben bis zur Woche 48 stabil. In den gepoolten GEMINI-Studien wurde nach 48 Behandlungswochen eine mittlere Änderung von 10,3 $\mu\text{mol/l}$ (Spanne von -36,3 bis 55,7 $\mu\text{mol/l}$) gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Diese Änderungen stehen im Zusammenhang mit der inhibierenden Wirkung von Dolutegravir auf renale tubuläre Kreatinintransporter. Die Änderungen werden als kli-

nisch 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 Blutilipid- 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 kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

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 Wirtszelltyp.

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

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

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

Wirkung von humanem Serum

In 100 % humanem Serum lag für Dolutegravir im Mittel eine 75-fache Änderung der Aktivität vor, was in einer proteinkorrigierten IC_{90} von 0,064 μ g/ml resultierte. Lamivudin weist über den therapeutischen Dosierungsbereich ein lineares pharmakokinetisches Verhalten und eine geringe Plasmaproteinbindung auf (weniger als 36 %).

Resistenz

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

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

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

Effekte auf das Elektrokardiogramm

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Nicht vorbehandelte Patienten

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

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

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

Zu Woche 96 und 144 der GEMINI-Studien war die untere Grenze des 95%-igen Konfidenzintervalls für den adjustierten Behandlungsunterschied bezüglich der Anteile der Patienten mit einer HIV-1-RNA $<$ 50 Kopien/ml (Snapshot) größer als die Nichtunterlegenheitsgrenze von -10 %, sowohl für die individuellen Studien als auch für die gepoolte Analyse, siehe Tabelle 4 auf Seite 11.

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

Virologisch supprimierte Patienten

Die Wirksamkeit von Dolutegravir/Lamivudin bei virologisch supprimierten Patienten wird gestützt von Daten aus einer randomisierten, unverblindeten Studie (TANGO [204862]). Es wurden insgesamt 741 HIV-

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

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

* Die Ergebnisse der gepoolten Analyse stimmen mit denen der individuellen Studien überein, für die der primäre Endpunkt (Unterschied am Anteil der Patienten $<$ 50 Kopien/ml Plasma-HIV-1-RNA zu Woche 48 basierend auf dem Snapshot-Algorithmus für Dolutegravir + Lamivudin verglichen mit Dolutegravir plus 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 Nichtunterlegenheitsgrenze 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⁺-Zellzahl (\leq 200 Zellen/mm³ vs. $>$ 200 Zellen/mm³); gepoolte Analyse auch nach Studien stratifiziert; bewertet unter Verwendung einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 10 %.

N = Anzahl der Patienten im Behandlungsarm

1-infizierte Erwachsene ohne Nachweis einer Resistenz gegenüber der Klasse der NRTIs oder Integrase-Inhibitoren (INSTI) in den Studien behandelt, die zuvor auf einem stabilen supprimierenden Tenofoviralfenamid-basierten Regime (TBR) waren. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten bis zu 200 Wochen lang entweder Dolutegravir/Lamivudin-FDC oder weiterhin ein TBR. Die Randomisierung wurde nach der zu Studienbeginn angewendeten Core Agent-Substanzklasse stratifiziert (Protease-Inhibitor [PI], INSTI oder nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor [NNRTI]). Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer Plasma-HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml

(virologisches Nicht-Ansprechen) gemäß der FDA-Snapshot-Kategorie zu Woche 48 (unter Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors der Randomisierung).

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



Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten

Studienbeginn eine INSTI-basierte TBR (überwiegend Elvitegravir/c).

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

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

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

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

Zu Woche 144 war der Anteil an Patienten mit einer HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml (Snapshot) 0,3 % bzw. 1,3 % im Dolutegravir/Lamivudin-Arm bzw. in den TBR-Gruppen. Auf Grundlage einer Nichtunterlegenheitsgrenze von 4 % blieb Dolutegravir/Lamivudin nicht unterlegen gegenüber TBR, da die obere Grenze des 95 %-igen Konfidenzintervalls für den adjustierten Behandlungsunterschied (-2,4 %; 0,2 %) geringer als 4 % für die ITT-E-Population war.

Die mediane Veränderung der CD4⁺-T-Zellzahlen zu Woche 144 gegenüber dem Ausgangswert betrug 36 Zellen/mm³ im Dolutegravir/Lamivudin-Arm und 35 Zellen/mm³ im TBR-Arm.

Kinder und Jugendliche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption

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

Dolutegravir zeigt bei gesunden Probanden und bei HIV-infizierten Patienten eine ähnliche Exposition. Bei HIV-1-infizierten erwachsenen Patienten wurden nach einer Einnahme von einmal täglich 50 mg Dolutegravir folgende pharmakokinetischen Parameter im Steady-State (geometrisches Mittel [%CV]) basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen ermittelt: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (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 betrug der mittlere C_{max} -Wert (Variationskoeffizient) 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) im Steady-State und der mittlere $AUC_{(0-24)}$ -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 Konzen-

trationsverhältnis 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 ($IC_{50} > 50 \mu\text{M}$) 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 < 30 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_{10} 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-infi-

zierten 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 < 30 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 mittelgradiger 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 mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe beobachtet. Bei Patienten mit einer leichten bis mittelgradigen 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 wurde nachgewiesen, 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

Dovato 50 mg/300 mg Filmtabletten

ca. dem 28,5-Fachen bzw. dem 1,1-Fachen der humanen klinischen Exposition bei einer Dosis von 50 mg führen. Da die gastrointestinale (GI) Unverträglichkeit vermutlich auf die lokale Verabreichung des Wirkstoffs zurückzuführen ist, bilden die Messgrößen mg/kg oder mg/m² angemessene Sicherheitsdeterminanten im Hinblick auf diese Form der Toxizität. Die gastrointestinale Unverträglichkeit bei Affen trat bei Dosen auf, die dem 30-Fachen der mg/kg-äquivalenten humanen Dosis (ausgehend von einer Person mit 50 kg) und dem 11-Fachen der mg/m²-äquivalenten humanen Dosis bei einer klinischen Dosis von 50 mg entsprach.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Hypromellose (E464)
Macrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Flasche
4 Jahre

Blisterpackung
2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche

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 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.

Blisterpackung

Blisterstreifen bestehend aus Polychlortrifluorethylen (PCTFE), die beiderseits mit einer Polyvinylchlorid (PVC)-Folie laminiert sind, versiegelt mit einer kindergesicherten Durchdrück-Aluminiumdeckfolie unter Verwendung eines Heißsiegellacks. Jede Blisterpackung mit 30 Filmtabletten besteht aus vier Blisterstreifen mit 7 Filmtabletten und einem Blisterstreifen mit 2 Filmtabletten.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/19/1370/001
EU/1/19/1370/002
EU/1/19/1370/003
EU/1/19/1370/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
01. Juli 2019
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. März 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

ViiV Healthcare GmbH
Prinzregentenplatz 9
81675 München
Tel.: 0800 4 52 96 22
E-Mail: viiv.med.info@viivhealthcare.com

A1A_XN128

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

