

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir e 300 mg di lamivudina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, di colore bianco, ovale, biconvessa, di circa 18,5 x 9,5 mm, con inciso "SV 137" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Dovato deve essere prescritto da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV.

Posologia

Adulti e adolescenti (di età superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 40 kg)

Negli adulti e negli adolescenti, la dose raccomandata di Dovato è di una compressa da 50 mg/300 mg, una volta al giorno.

Correzioni della dose

È disponibile una preparazione separata di dolutegravir, nei casi in cui sia indicato un aggiustamento della dose a causa di interazioni farmacologiche (ad es., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni, etravirina (senza potenziamento degli inibitori della proteasi), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In questi casi il medico deve fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di dolutegravir come singola entità.

Dosi dimenticate

Se il paziente dimentica di assumere una dose di Dovato, deve prendere Dovato il più presto possibile, ma solo se mancano più di 4 ore per l'assunzione della dose successiva. Se la dose successiva è prevista entro 4 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata ma semplicemente assumere la dose usuale al momento stabilito.

Anziani

Nei pazienti di 65 anni di età ed oltre, i dati disponibili sull'impiego di Dovato sono limitati. Non è necessario alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

L'impiego di Dovato è sconsigliato nei pazienti con una *clearance* della creatinina < 30 mL/min (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è richiesta alcuna correzione della dose. Tuttavia, l'esposizione a lamivudina è aumentata in maniera significativa nei pazienti con una *clearance* della creatinina < 50 mL/min (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (grado A o B della classificazione Child-Pugh), non è richiesta alcuna correzione della dose. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa (grado C della classificazione Child-Pugh); pertanto Dovato deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore a 12 anni e negli adolescenti di peso corporeo inferiore a 40 kg, la sicurezza e l'efficacia di Dovato non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale

Dovato può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con medicinali con ridotte finestre terapeutiche, che sono substrati del trasportatore di cationi organici (OCT) 2, incluso ma non limitato a fampridina (nota anche come dalfampridina; vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Reazioni di ipersensibilità

Con dolutegravir sono state osservate reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzioni d'organo incluse gravi reazioni epatiche. Dovato e altri medicinali sospetti devono essere interrotti immediatamente qualora si sviluppino segni o sintomi di reazioni da ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitate a eruzione cutanea severa o eruzione cutanea accompagnata da enzimi epatici aumentati, febbre, malessere generale, stanchezza, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, eosinofilia, angioedema). Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese aminotransferasi epatiche e bilirubina. Dopo la comparsa dell'ipersensibilità, il ritardo nell'interruzione del trattamento con Dovato o con altri principi attivi sospetti, può dar luogo ad una reazione allergica pericolosa per la vita.

Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali variazioni possono essere in parte correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi e il peso, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto dovuto al trattamento. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

Malattia epatica

I pazienti con epatite cronica B o C, trattati con una terapia di associazione antiretrovirale, sono considerati ad aumentato rischio di eventi avversi epatici severi e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, si faccia riferimento alle relative informazioni per tali medicinali.

Dovato contiene lamivudina, che è attiva contro l'epatite B. Dolutegravir manca di tale attività. La monoterapia con lamivudina non è generalmente considerata un trattamento adeguato contro l'epatite B, poiché il rischio che il virus dell'epatite B sviluppi resistenza, è elevato. In generale, se Dovato è impiegato nei pazienti co-infettati dal virus dell'epatite B, si rende necessario un ulteriore medicinale antivirale. Si prega di fare riferimento alle linee guida per il trattamento.

Se Dovato viene interrotto nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica, sia dei *marker* di replicazione dell'HBV, dal momento che l'interruzione di lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite.

I pazienti con una pre-esistente disfunzione epatica, tra cui l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzione epatica e devono essere monitorati secondo le modalità previste. In tali pazienti, qualora si evidenzino un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione la sospensione o la definitiva interruzione del trattamento.

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti con infezione da HIV, con deficienza immunitaria severa, al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy* -CART), può insorgere una reazione infiammatoria verso patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o l'aggravamento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi importanti sono la retinite da citomegalovirus, le infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP). Deve essere valutato qualsiasi sintomo infiammatorio e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento adeguato. Sono stati anche osservati disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza osservato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

In alcuni pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C, all'inizio della terapia con dolutegravir, è stato osservato un aumento dei valori dei parametri biochimici epatici, coerente con la sindrome da immunoricostruzione. Nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C, si raccomanda il monitoraggio dei parametri biochimici epatici. (Vedere 'Malattia epatica' all'inizio di questo paragrafo e vedere anche paragrafo 4.8).

Disfunzione mitocondriale dopo esposizione *in utero*

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale in maniera variabile, ma più pronunciata con stavudina, didanosina e zidovudina. È stata segnalata disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; questa segnalazione riguardava prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse osservate riguardano disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi, spesso, sono stati transitori. Raramente, sono stati segnalati disturbi neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Attualmente, non è noto se tali disturbi neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto, *in utero*, ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, che presenti manifestazioni cliniche severe ad eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Tali risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali circa l'uso della terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza, al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV.

Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, bifosfonati, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati casi di osteonecrosi in pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento.

Infezioni opportunistiche

I pazienti devono essere informati che dolutegravir, lamivudina o qualsiasi altra terapia antiretrovirale, non guarisce l'infezione da HIV e che essi possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte dei medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV.

Somministrazione nei soggetti con compromissione renale moderata

I pazienti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 mL/min trattati con Dovato possono andare incontro ad un'esposizione a lamivudina (AUC) da 1,6 a 3,3 volte superiore rispetto ai pazienti con una clearance della creatinina ≥ 50 mL/min. Non ci sono dati di sicurezza provenienti da studi randomizzati, controllati che confrontano Dovato con i singoli componenti nei pazienti con una clearance della creatinina compresa tra 30 e 49 mL/min che hanno ricevuto lamivudina ad una dose aggiustata. Negli studi registrativi originali di lamivudina in combinazione con zidovudina, esposizioni più elevate di lamivudina sono state associate a tassi più elevati di tossicità ematologiche (neutropenia e anemia), sebbene le interruzioni dovute a neutropenia o anemia si siano verificate ciascuna in <1% dei soggetti. Possono verificarsi altre reazioni avverse correlate a lamivudina (come disturbi gastrointestinali ed epatici).

I pazienti con una clearance della creatinina persistente tra 30 e 49 mL/min che vengono trattati con Dovato devono essere monitorati per le reazioni avverse correlate a lamivudina, in particolare le tossicità ematologiche. Se si manifestano neutropenia o anemia o un peggioramento delle stesse, si raccomanda un aggiustamento della dose di lamivudina, secondo le informazioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto di lamivudina, che non può essere ottenuto con Dovato. Dovato deve essere sospeso e devono essere usati i singoli componenti per ricostituire il regime di trattamento.

Interazioni farmacologiche

La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno, se somministrato insieme a rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni, etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5).

Dovato non deve essere somministrato con antiacidi contenenti cationi polivalenti. Si raccomanda di assumere gli antiacidi contenenti cationi polivalenti 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Dovato (vedere paragrafo 4.5).

Se assunto con il cibo, Dovato e integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio, possono essere assunti contemporaneamente. Se Dovato viene somministrato a digiuno, si raccomanda di assumere integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Dovato (vedere paragrafo 4.5).

Dolutegravir aumenta le concentrazioni di metformina. Quando si inizia o si interrompe la co-somministrazione di Dovato e metformina, per il mantenimento del controllo della glicemia, si deve considerare una correzione della dose di metformina (vedere paragrafo 4.5). Metformina è eliminata per via renale e, pertanto, quando viene co-somministrata con Dovato, è importante monitorare la funzionalità renale. Questa associazione, nei pazienti con compromissione renale moderata (stadio 3a, *clearance* della

creatinina 45– 59 mL/min), può aumentare il rischio di acidosi lattica, e quindi, si raccomanda un approccio prudente. Deve essere fortemente presa in considerazione una riduzione della dose di metformina.

L'associazione di Dovato con cladribina è sconsigliata (vedere paragrafo 4.5).

Dovato non deve essere assunto con altri medicinali contenenti dolutegravir, lamivudina o emtricitabina, tranne nei casi in cui, a causa di interazioni farmacologiche, è indicata una correzione della dose di dolutegravir (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Con Dovato, non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica. Dovato contiene dolutegravir e lamivudina, pertanto, con Dovato, qualunque interazione che sia stata identificata con i singoli medicinali può verificarsi. Non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente significative tra dolutegravir e lamivudina.

Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di dolutegravir e lamivudina

Dolutegravir è eliminato principalmente attraverso la via metabolica mediata dall'enzima uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT)1A1. Dolutegravir è anche un substrato di UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteina-P (P-gp) e la proteina di resistenza del cancro della mammella (*breast cancer resistance protein*-BCRP). La co-somministrazione di Dovato e altri medicinali che inibiscono UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, e/o P-gp può, pertanto, aumentare la concentrazione plasmatica di dolutegravir. I medicinali che inducono questi enzimi o trasportatori possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir e ridurre l'effetto.

L'assorbimento di dolutegravir è ridotto da alcune sostanze anti-acido e integratori contenenti cationi metallici (vedere Tabella 1).

Lamivudina viene eliminata per via renale. La secrezione renale attiva di lamivudina nell'urina avviene attraverso OCT2 e i trasportatori per l'estrusione multifarmaco e di tossine (*multidrug and toxin extrusion transporter*) (MATE1 e MATE2-K). È stato dimostrato che trimetoprim (un inibitore di questi trasportatori) aumenta le concentrazioni plasmatiche di lamivudina, tuttavia, l'aumento risultante non è stato clinicamente significativo (vedere Tabella 1). Dolutegravir è un inibitore di OCT2 e MATE1, tuttavia, le concentrazioni di lamivudina erano simili con o senza co-somministrazione di dolutegravir. Questo sulla base dell'analisi di uno studio trasversale che indicava che dolutegravir non ha alcun effetto rilevante sull'esposizione a lamivudina *in vivo*. Lamivudina è anche un substrato del trasportatore della captazione epatica OCT1. Poiché l'eliminazione epatica ha un ruolo minore nella *clearance* di lamivudina, è improbabile che le interazioni farmacologiche dovute all'inibizione di OCT1 abbiano una rilevanza clinica.

Sebbene lamivudina sia, *in vitro*, un substrato di BCRP e P-gp, data la sua elevata biodisponibilità assoluta (vedere paragrafo 5.2), è improbabile che gli inibitori di questi trasportatori di efflusso abbiano un impatto clinicamente rilevante sulle concentrazioni di lamivudina.

Effetto di dolutegravir e lamivudina sulla farmacocinetica di altri medicinali

In vivo, dolutegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del CYP3A4. Sulla base dei dati, *in vivo* e/o *in vitro*, non si prevede che dolutegravir abbia effetti sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati di qualunque principale enzima o trasportatore come CYP3A4, CYP2C9 e P-gp (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.2).

In vitro, dolutegravir ha inibito i trasportatori renali OCT2 e MATE1. *In vivo*, è stata osservata nei pazienti una diminuzione del 10-14% della *clearance* della creatinina (la frazione secreta dipende dal trasporto di OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche di quei

medicinali la cui escrezione è dipendente da OCT2 e/o MATE-1 [ad es., fampridina (nota anche come dalfampridina), metformina] (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.3).

In vitro, dolutegravir ha inibito i trasportatori della captazione renale degli anioni organici (OAT)1 e OAT3. Sulla base della mancanza di effetto sulla farmacocinetica, *in vivo*, del substrato di OAT tenofovir, è improbabile l'inibizione, *in vivo*, di OAT1. L'inibizione di OAT3, *in vivo*, non è stata studiata. Dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali la cui escrezione è dipendente da OAT3.

In vitro, lamivudina è stata un inibitore di OCT1 e OCT2; le conseguenze cliniche non sono note.

Nella Tabella 1, sono elencate le interazioni note e teoriche con medicinali selezionati, antiretrovirali e non antiretrovirali.

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra dolutegravir, lamivudina e medicinali co-somministrati, sono elencate nella Tabella 1 (aumento indicato come “↑”, diminuzione come “↓”, nessun cambiamento come “↔”, area sotto la curva della concentrazione in funzione del tempo, come “AUC”, concentrazione massima osservata come “C_{max}”, concentrazione alla fine dell'intervallo di dose come “C_τ”). La tabella non deve essere considerata esaustiva, ma rappresentativa delle classi studiate.

Tabella 1: Interazioni farmacologiche

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione, espressa come variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Medicinali antiretrovirali		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati, diminuisce la concentrazione plasmatica di dolutegravir. La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg, due volte al giorno, per i pazienti che assumono etravirina senza inibitori della proteasi potenziati. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con etravirina senza inibitore della proteasi potenziato, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Darunavir+ritonavir+etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controlli storici) (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir, quando co-somministrato con efavirenz, è di 50 mg due volte al giorno. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con efavirenz, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato, (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).

Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (non studiata, a causa dell'induzione è attesa una riduzione nell'esposizione simile a quella osservata con efavirenz)	La dose raccomandata di dolutegravir, quando co-somministrato con nevirapina, è di 50 mg due volte al giorno. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con nevirapina, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato, (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Rilpivirina/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
Tenofovir disoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Quando Dovato è somministrato in associazione con tenofovir, didanosina, stavudina o zidovudina, non è necessaria alcuna correzione della dose.
Emtricitabina, didanosina, stavudina, tenofovir alafenamide, zidovudina	Interazione non studiata	Dovato è sconsigliato per l'uso in associazione con medicinali contenenti emtricitabina, poiché sia lamivudina (contenuta in Dovato), che emtricitabina, sono analoghi della citidina (ossia vi è un rischio di interazione intracellulare, vedere paragrafo 4.4).
<i>Inibitori della proteasi</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controlli storici) (inibizione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Atazanavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.

Tipranavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir, quando co-somministrato con tipranavir/ritonavir, è di 50 mg due volte al giorno. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con tipranavir/ritonavir, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Fosamprenavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir diminuiscono le concentrazioni di dolutegravir, ma sulla base di dati limitati, ottenuti da studi di Fase III, ciò non ha provocato una diminuzione dell'efficacia. Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Lopinavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Darunavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Altri principi attivi antivirali		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir non ha modificato la concentrazione plasmatica di dolutegravir in misura clinicamente rilevante. Dolutegravir non ha modificato la concentrazione plasmatica di daclatasvir. Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudina (con abacavir)	Lamivudina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.

Ribavirina	Interazione non studiata. È improbabile una interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Medicinali anti-infettivi		
Trimetoprim/sulfametossazolo (Cotrimossazolo)/Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg singola dose)	Lamivudina: AUC ↑43% C _{max} ↑7% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametossazolo: AUC ↔ (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Antimicobatterici		
Rifampicina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno, quando co-somministrato con rifampicina. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione di rifampicina, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato, (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Rifabutina/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Anticonvulsivanti		
Carbamazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno, quando co-somministrato con questi induttori metabolici. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con questi induttori metabolici, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato, (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Fenobarbital/Dolutegravir Fenitoina/Dolutegravir Oxcarbazepina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Non studiata, diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una simile riduzione dell'esposizione così come osservata con carbamazepina).	

Antistaminici (antagonisti dei recettori H2 dell'istamina)		
Ranitidina	Interazione non studiata. È improbabile una interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Cimetidina	Interazione non studiata. È improbabile una interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Citotossici		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. <i>In vitro</i> , lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina, portando, in caso di associazione in ambito clinico, ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina. Anche alcune evidenze cliniche supportano una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	È sconsigliato l'uso concomitante di Dovato con cladribina (vedere paragrafo 4.4).
Varie		
<i>Sorbitolo</i>		
Sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / Lamivudina	300 mg soluzione orale, singola dose di lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Se possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Dovato con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli o alcoli monosaccaridici ad azione osmotica (ad es., xilitolo, mannitolo, lactitolo, maltitolo). Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1 qualora la co-somministrazione cronica non possa essere evitata.
<i>Bloccanti del canale del potassio</i>		
Fampridina (nota anche come dalfampridina)/Dolutegravir	Fampridina ↑	La co-somministrazione di dolutegravir può potenzialmente provocare crisi epilettiche a causa dell'aumento della concentrazione plasmatica di fampridina mediante l'inibizione del trasportatore OCT2; la co-somministrazione non è stata studiata. La co-somministrazione di fampridina con Dovato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

<i>Antiacidi ed integratori</i>		
Antiacidi contenenti magnesio/alluminio/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Antiacidi contenenti magnesio/alluminio devono essere somministrati ben separati nel tempo dalla somministrazione di Dovato (minimo 2 ore dopo o 6 ore prima).
Integratori di calcio/Dolutegravir (assunzione a digiuno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	- Dovato e integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio, possono essere assunti contemporaneamente, se assunti con il cibo. -Se Dovato viene assunto a digiuno, tali integratori devono essere assunti minimo 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Dovato.
Integratori a base di ferro/Dolutegravir (assunzione a digiuno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Le riduzioni dell'esposizione a dolutegravir riportate sono state osservate con l'assunzione di dolutegravir e questi integratori in condizioni di digiuno. A stomaco pieno, i cambiamenti dell'esposizione, dopo l'assunzione con integratori di calcio o di ferro, erano modificati dalla presenza del cibo, dando così luogo ad un'esposizione simile a quella ottenuta con dolutegravir somministrato a digiuno.
Multivitaminici (contenenti calcio, ferro e magnesio) /Dolutegravir (assunzione a digiuno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	
<i>Inibitori di pompa protonica</i>		
Omeprazolo	Dolutegravir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
<i>Corticosteroidi</i>		
Prednisone/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
<i>Antidiabetici</i>		
Metformina/Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg una volta al giorno: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg due volte al giorno: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Quando si inizia o si interrompe la somministrazione concomitante di Dovato con metformina, al fine di mantenere il controllo della glicemia, si deve considerare una correzione della dose di metformina. Nei pazienti con moderata compromissione renale, si deve considerare una correzione della dose di metformina, quando co-somministrata con Dovato, a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica nei pazienti con moderata compromissione renale originata dall'aumentata concentrazione di metformina (vedere paragrafo 4.4).

<i>Prodotti a base di erbe</i>		
Erba di S. Giovanni/Dolutegravir	Dolutegravir↓ (Non studiata, attesa riduzione dovuta all'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A; è attesa una riduzione simile dell'esposizione come osservata con carbamazepina).	La dose raccomandata di dolutegravir è 50 mg due volte al giorno, quando co-somministrato con l'Erba di S. Giovanni. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione dell'Erba di S. Giovanni, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato, (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
<i>Contraccettivi orali</i>		
Etinil estradiolo (EE) e Norelgestromina (NGMN)/Dolutegravir	Effetto di dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Effetto di dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir non ha alcun effetto farmacodinamico sull'ormone luteinizzante (LH), sull'ormone follicolo stimolante (FSH) e sul progesterone. Quando co-somministrati con Dovato, non è necessaria alcuna correzione della dose dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere consigliate sul potenziale rischio di difetti del tubo neurale con dolutegravir (un componente di Dovato, vedere di seguito), tenendo anche in considerazione misure contraccettive efficaci.

Se una donna pianifica una gravidanza, i benefici e i rischi di continuare il trattamento con Dovato devono essere discussi con la paziente.

Gravidanza

La sicurezza e l'efficacia di un regime con due farmaci non è stato studiato in gravidanza.

L'esperienza umana proveniente da uno studio di sorveglianza sugli esiti alla nascita condotto in Botswana mostra un lieve aumento dei difetti del tubo neurale; 7 casi su 3 591 parti (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) in madri trattate con regimi contenenti dolutegravir al momento del concepimento rispetto a 21 casi su 19 361 parti (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) in donne esposte a regimi non contenenti dolutegravir al momento del concepimento.

Nella popolazione generale, l'incidenza dei difetti del tubo neurale varia da 0,5-1 caso ogni 1 000 nati vivi (0,05-0,1%). La maggior parte dei difetti del tubo neurale si verifica entro le prime 4 settimane di sviluppo embrionale dopo il concepimento (circa 6 settimane dopo l'ultimo ciclo mestruale). Se una gravidanza è confermata nel primo trimestre mentre viene assunto Dovato, si devono discutere con la paziente i benefici e i rischi di continuare Dovato rispetto al passaggio ad un altro regime antiretrovirale tenendo conto dell'età gestazionale e del periodo di tempo critico dello sviluppo di difetti del tubo neurale.

I dati analizzati dal Registro delle Gravidanze degli Antiretrovirali (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) non indicano un aumento del rischio di gravi difetti alla nascita in oltre 600 donne esposte a dolutegravir durante la gravidanza, ma sono al momento insufficienti per valutare il rischio di difetti del tubo neurale.

In studi di tossicità riproduttiva sugli animali con dolutegravir, non sono stati identificati esiti avversi nello sviluppo, compresi i difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3).

Più di 1 000 esiti da esposizione a dolutegravir durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza non hanno mostrato alcuna evidenza di aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale. Dovato può essere usato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza quando il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto.

Dolutegravir attraversa la placenta negli esseri umani. Nelle donne in gravidanza affette da HIV, la concentrazione media di dolutegravir nel cordone ombelicale del feto è stata circa 1,3 volte superiore rispetto alla concentrazione plasmatica periferica materna.

Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di dolutegravir nei neonati.

Una grande quantità di dati sull'uso di lamivudina nelle donne in gravidanza (più di 5 200 esiti dal primo trimestre), indicano che non vi è alcuna tossicità malformativa.

Studi sugli animali hanno evidenziato che lamivudina può inibire la replicazione del DNA cellulare (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta.

Disfunzione mitocondriale

Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici, sia *in vivo* che *in vitro*, hanno dimostrato di causare danno mitocondriale di grado variabile. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-negativi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4).

Allattamento

Dolutegravir viene escreto nel latte materno in piccole quantità (è stato dimostrato un rapporto medio tra dolutegravir latte materno/plasma materno di 0,033). Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di dolutegravir nei neonati/prima infanzia.

Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina sono risultate molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e, progressivamente, diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di lamivudina quando somministrata a bambini di età inferiore a tre mesi.

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di dolutegravir o lamivudina sulla fertilità umana femminile o maschile. Gli studi sugli animali non indicano effetti di dolutegravir o lamivudina sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Dovato non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri e sonnolenza durante il trattamento con dolutegravir. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Dovato devono essere tenuti in considerazione quando si considera la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state cefalea (3%), diarrea (2%), nausea (2%) e insonnia (2%).

La reazione avversa più severa riportata con dolutegravir è stata una reazione di ipersensibilità che comprendeva eruzione cutanea ed effetti epatici severi (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse provenienti dallo studio clinico e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio sono elencate in Tabella 2, sulla base della Classificazione per Sistemi e Organi e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10\ 000$), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Tabella delle reazioni avverse provocate da Dovato, sulla base dello studio clinico e dell'esperienza successiva all'immissione in commercio con Dovato e i suoi singoli componenti.

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Non comune:	neutropenia, anemia, trombocitopenia
Molto raro:	aplasia specifica della serie rossa
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Non comune:	ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4), sindrome da immunoricostruzione (vedere paragrafo 4.4)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Molto raro:	acidosi lattica
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Comune:	depressione, ansia, insonnia, sogni anormali
Non comune:	idea suicida*, tentato suicidio* attacco di panico *in particolare nei pazienti con una anamnesi di depressione o malattie psichiatriche.
Raro:	suicidio compiuto* *in particolare nei pazienti con una storia clinica pre-esistente di depressione o di malattia psichiatrica.
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiro, sonnolenza
Molto raro:	neuropatia periferica, parestesia

<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	nausea, diarrea
Comune:	vomito, flatulenza, dolore/fastidio addominale
Raro:	pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Comune:	Aumenti dell'alanina aminotransferasi (ALT) e/o dell'aspartato aminotransferasi (AST)
Non comune:	epatite
Raro:	insufficienza epatica acuta ¹ , bilirubina aumentata ²
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	eruzione cutanea, prurito, alopecia
Raro:	angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	artralgia, patologie muscolari (inclusa mialgia)
Raro:	rabdomiolisi
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Comune:	stanchezza
<i>Esami diagnostici:</i>	
Comune:	aumenti della creatinfosfochinasi (CPK), peso aumentato
Raro:	aumenti dell'amilasi
<p>¹ Questa reazione avversa è stata identificata per dolutegravir, in associazione con altri antiretrovirali, durante la sorveglianza successiva all'immissione in commercio. La categoria di frequenza 'raro' è stata stimata sulla base di segnalazioni successive all'immissione in commercio.</p> <p>² In associazione con transaminasi aumentate.</p>	

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Variazioni dei parametri biochimici di laboratorio

Dolutegravir è stato associato ad un aumento di creatinina sierica, che si verifica nella prima settimana di trattamento, quando somministrato con altri medicinali antiretrovirali. Si sono verificati aumenti di creatinina sierica entro le prime quattro settimane di trattamento con dolutegravir più lamivudina e sono rimasti stabili per tutte le 48 settimane di trattamento. Negli studi aggregati GEMINI, è stato osservato un cambiamento medio dal valore basale di 10,3 µmol/L (intervallo: da -36,3 µmol/L a 55,7 µmol/L), dopo 48 settimane di trattamento. Tali cambiamenti sono correlati all'effetto inibitorio di dolutegravir sui trasportatori tubulari renali della creatinina. I cambiamenti non sono considerati rilevanti dal punto di vista clinico e non riflettono una modifica nella velocità di filtrazione glomerulare.

Co-infezione con il virus dell'epatite B o C

Negli studi di Fase III con dolutegravir quale singolo componente, è stato consentito l'arruolamento di pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C, a condizione che i valori dei parametri biochimici epatici non eccedessero, al basale, di 5 volte il limite superiore della norma (ULN).

Complessivamente, il profilo di sicurezza nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C è risultato simile a quello osservato nei pazienti senza infezione concomitante da virus dell'epatite B

o C, sebbene, per tutti i gruppi di trattamento, le frequenze delle anomalie delle ALT e AST fossero maggiori nel sottogruppo con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C. All'inizio della terapia con dolutegravir, in alcuni soggetti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C sono stati osservati innalzamenti dei valori dei parametri biochimici epatici coerenti con la sindrome da immunoricostruzione, in particolare in quelli per i quali era stata interrotta la terapia anti-epatite B (vedere paragrafo 4.4).

Parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

Osteonecrosi

Casi di osteonecrosi sono stati segnalati soprattutto nei pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi non è conosciuta (vedere paragrafo 4.4).

Sindrome da riattivazione immunitaria

Nei pazienti con infezioni da HIV e con immunodeficienza severa al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può verificarsi una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residuali. Sono stati osservati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati provenienti da studi clinici circa gli effetti di Dovato sulla popolazione pediatrica. I singoli componenti sono stati studiati negli adolescenti (da 12 a 17 anni).

Sulla base dei dati limitati disponibili con dolutegravir come singolo componente o lamivudina come singolo componente, usati in associazione agli altri medicinali antiretrovirali per trattare gli adolescenti (da 12 a 17 anni), non vi sono stati ulteriori tipi di reazioni avverse oltre a quelle osservate nella popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

A seguito di sovradosaggio acuto con dolutegravir o lamivudina, non sono stati identificati sintomi o segni specifici, se si escludono quelli indicati come reazioni avverse.

Non esiste un trattamento specifico per il sovradosaggio da Dovato. Se si verifica un sovradosaggio, il paziente deve essere sottoposto, se necessario, ad un trattamento di supporto con un appropriato monitoraggio. Poiché lamivudina è dializzabile, nel trattamento del sovradosaggio può essere usata l'emodialisi continua, sebbene tale pratica non sia stata studiata. Poiché dolutegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che venga significativamente rimosso attraverso la dialisi.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR25

Meccanismo d'azione

Dolutegravir inibisce l'integrasi dell'HIV attraverso il legame con il sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di *strand transfer* dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale che è essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV.

Lamivudina, attraverso il suo metabolita attivo 5'-trifosfato (TP) (un analogo della citidina), inibisce la trascrittasi inversa dell'HIV-1 e dell'HIV-2 attraverso l'incorporazione della forma monofosfato nella catena del DNA virale, con conseguente terminazione della catena. Lamivudina trifosfato mostra un'affinità significativamente minore per le polimerasi del DNA delle cellule ospiti.

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale in coltura cellulare

Dolutegravir e lamivudina hanno mostrato di inibire la replicazione dei ceppi di laboratorio e degli isolati clinici del virus HIV in un numero di tipi cellulari, incluse le linee di cellule T trasformate, linee cellulari derivanti da monociti/macrofagi e colture primarie di cellule mononucleate attivate del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells* - PBMC) e monociti/macrofagi. La concentrazione di principio attivo necessaria per avere un effetto del 50% sulla replicazione virale (IC_{50} – *half maximal inhibitory concentration* -concentrazione inibente il 50%) variava a seconda del tipo di virus e della cellula ospite.

Nei vari ceppi di laboratorio, utilizzando PBMC, l' IC_{50} per dolutegravir è stata 0,5 nM, mentre, quando venivano impiegate cellule MT-4 variava da 0,7 a 2 nM. Si sono osservati simili valori di IC_{50} per gli isolati clinici senza alcuna grande differenza tra i sottotipi; nel gruppo di 24 isolati dell'HIV-1 dei sottotipi (*clades*) A, B, C, D, E, F, G e il gruppo O, il valore medio di IC_{50} è stato di 0,2 nM (intervallo 0,02-2,14). Il valore medio di IC_{50} per 3 isolati dell'HIV-2 è stato di 0,18 nM (intervallo 0,09-0,61).

Per lamivudina contro ceppi di laboratorio di HIV-1, la mediana o la media dei valori di IC_{50} variava da 0,007 a 2,3 μ M. Per lamivudina, l' IC_{50} media contro ceppi di laboratorio di HIV-2 (LAV2 ed EHO) variava da 0,16 a 0,51 μ M. Nelle cellule mononucleate del sangue periferico, i valori di IC_{50} di lamivudina contro i sottotipi (A-G) dell'HIV-1 variavano da 0,001 a 0,170 μ M, contro il gruppo O, da 0,030 a 0,160 μ M e contro gli isolati dell'HIV-2, da 0,002 a 0,120 μ M.

Gli isolati HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; e il sottotipo C o CRF_AC, n=13), provenienti da 37 pazienti non trattati, in Africa e Asia, erano sensibili a lamivudina (modifiche di IC_{50} <3,0 volte). Isolati del Gruppo O provenienti da pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale, testati per l'attività di lamivudina, erano altamente sensibili.

Effetti del siero umano

Nel 100% del siero umano, per l'attività di dolutegravir, la media dello spostamento delle proteine è stata di 75 volte con una conseguente IC_{90} proteica aggiustata di 0,064 μ g/mL. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'intervallo delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le proteine plasmatiche (meno del 36%).

Resistenza

Dovato è indicato in assenza di resistenza documentata o sospetta alla classe degli inibitori dell'integrasi e a lamivudina (vedere paragrafo 4.1). Per informazioni sulla resistenza *in vitro* e sulla resistenza crociata

ad altri medicinali della classe degli inibitori dell'integrasi e agli NRTI, fare riferimento agli RCP di dolutegravir e lamivudina.

Negli studi GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543), in nessuno dei dodici soggetti del gruppo dolutegravir più lamivudina o dei nove soggetti del gruppo dolutegravir più tenofovir disoproxil/emtricitabina FDC, che hanno soddisfatto i criteri virologici di ritiro durante le 144 settimane, si è osservata, con il trattamento, una emergente resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi o degli NRTI.

Nei pazienti, non trattati in precedenza, che ricevevano dolutegravir + 2 NRTI negli studi di Fase IIb e Fase III, non è stato osservato alcuno sviluppo di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, o alla classe degli NRTI (n=1 118 follow-up di 48-96 settimane).

Effetti sull'elettrocardiogramma

Nessun effetto rilevante sull'intervallo QTc è stato osservato con dolutegravir, con dosi che superavano di circa tre volte la dose clinica. Uno studio simile non è stato condotto con lamivudina.

Efficacia e sicurezza clinica

Soggetti naïve alla terapia antiretrovirale

L'efficacia di Dovato è supportata da dati provenienti da 2 studi identici, GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543), controllati, di non inferiorità, di Fase III, della durata di 148 settimane, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, a gruppi paralleli. Un totale di 1 433 soggetti adulti, con infezione da HIV-1, naïve al trattamento antiretrovirale, hanno ricevuto il trattamento in tali studi. Sono stati arruolati soggetti con valori di HIV-1 RNA plasmatico, allo screening, da 1 000 c/mL a $\leq 500\,000$ c/mL. I soggetti sono stati randomizzati per un regime a due farmaci costituito da dolutegravir 50 mg più lamivudina 300 mg, una volta al giorno o dolutegravir 50 mg più tenofovir disoproxil/emtricitabina 245/200 mg, una volta al giorno. L'endpoint primario di efficacia per ciascun studio GEMINI è stato la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico < 50 copie/mL alla 48^a settimana (*Snapshot algorithm* per la popolazione ITT-E). La terapia in doppio cieco è continuata fino alla 96^a settimana, seguita dalla terapia in aperto fino alla 148^a settimana.

Nell'analisi aggregata, al basale, l'età mediana dei soggetti era di 33 anni, il 15% erano femmine, il 69% erano bianchi, il 9% era nello stadio 3 della classificazione CDC (AIDS), il 20% aveva HIV-1 RNA $> 100\,000$ copie/mL e l'8% aveva una conta delle cellule CD4+ inferiore a 200 cellule per mm³; queste caratteristiche erano simili tra gli studi e i bracci di trattamento.

Negli studi GEMINI-1 e GEMINI-2, nell'analisi primaria dopo 48 settimane, dolutegravir più lamivudina è risultato non-inferiore a dolutegravir più tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC. Ciò era supportato dall'analisi aggregata, vedere Tabella 3.

Tabella 3 Esiti (*Outcome*) virologici del trattamento randomizzato degli studi GEMINI alla 48^a settimana (*Snapshot algorithm*)

	GEMINI-1 e GEMINI-2 dati aggregati*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	91%	93%
Differenza del trattamento[†] (intervalli di confidenza al 95%)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Non-risposta virologica	3%	2%
<u>Motivazioni</u>		
Dati nella finestra e ≥50 copie/mL	1%	<1%
Interruzione per mancanza di efficacia	<1%	<1%
Interruzione per altre motivazioni e ≥50 copie/mL	<1%	<1%
Cambio nella ART	<1%	<1%
Mancanza di dati virologici nella finestra alla 48^a settimana	6%	5%
<u>Motivazioni</u>		
Studio interrotto a causa di evento avverso o morte	1%	2%
Studio interrotto per altre ragioni	4%	3%
Dati mancanti nel periodo di finestra, ma ancora in studio	<1%	0%
HIV-1 RNA < 50 copie/mL dalle covariate al basale		
	n/N (%)	n/N (%)
Carica virale plasmatica al basale (copie/mL)		
≤ 100 000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
> 100 000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
CD4 + al basale (cell./ mm³)		
≤ 200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
> 200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Sottotipo HIV-1		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Altri	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Genere		
Maschio	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Femmina	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Etnia		
Bianca	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afro-americana/Origine africana/Altra	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)
* I risultati dell'analisi aggregata sono in linea con quelli dei singoli studi, per i quali è stato raggiunto l' <i>endpoint</i> primario (differenza nella proporzione di HIV-1 RNA plasmatico < 50 copie/mL alla 48 ^a settimana, sulla base di <i>Snapshot algorithm</i> per dolutegravir più lamivudina verso dolutegravir più tenofovir disoproxil /emtricitabina FDC). La differenza aggiustata era -2,6% (95% IC: -6,7; 1,5) per GEMINI-1 e -0,7% (95% IC: -4,3; 2,9) per GEMINI-2, con un margine di non-inferiorità pre-specificato del 10%.		
† Basata sull'analisi stratificata CMH, al basale, aggiustata per i seguenti fattori di stratificazione: HIV-1 RNA plasmatico (≤ 100 000 c/mL vs. > 100 000 c/mL) e conta delle cellule CD4+ (≤ 200 cell./mm ³ vs. > 200 cell./mm ³). Analisi aggregata stratificata anche per lo studio. Valutata usando un margine di non-inferiorità del 10%.		
N = Numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento		

Negli studi GEMINI a 96 settimane e a 144 settimane, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% per la differenza di trattamento aggiustata della percentuale di soggetti con HIV-1 RNA < 50 copie/mL (*Snapshot*) era maggiore rispetto al margine di non-inferiorità di -10%, sia per gli studi individuali che per l'analisi aggregata, vedere Tabella 4.

Tabella 4 Outcome virologici del trattamento randomizzato degli studi GEMINI alle settimane 96 e 144 (algoritmo Snapshot)

	GEMINI-1 e GEMINI-2 Dati aggregati*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Settimana 96		Settimana 144	
HIV-1 RNA < 50 copie/mL	86%	90%	82%	84%
Differenza del trattamento[†] (Intervalli di confidenza al 95%)	-3,4% (-6,7, 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Non-risposta virologica	3%	2%	3%	3%
<u>Motivazioni</u>				
Dati nella finestra, ≥ 50 cps/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Interruzione, mancanza di efficacia	1%	<1%	1%	<1%
Interruzione, altre motivazioni, ≥ 50 cps/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Cambiamento nella ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Mancanza di dati virologici nella finestra alla settimana 96/settimana 144	11%	9%	15%	14%
<u>Motivazioni</u>				
Studio sospeso a causa di EA o morte	3%	3%	4%	4%
Studio sospeso per altre ragioni	8%	5%	11%	9%
Perdita al follow-up	3%	1%	3%	3%
Ritiro del consenso	3%	2%	4%	3%
Deviazioni dal protocollo	1%	1%	2%	1%
Decisioni dei medici	1%	<1%	2%	1%
Dati mancanti durante la finestra ma nello studio.	0%	<1%	<1%	<1%
* I risultati dell'analisi aggregata sono in linea con quelli dei singoli studi.				
† Basata sull'analisi stratificata CMH-che regola i seguenti fattori di stratificazione al basale: HIV-1 RNA plasmatico (≤ 100 000 c/mL vs. > 100 000 c/mL) e conta delle cellule CD4+ (≤ 200 cell./mm ³ vs. > 200 cell./mm ³). Analisi aggregata anche stratificata per studio. Valutata utilizzando un margine di non inferiorità del 10%. N = Numero di soggetti in ogni gruppo di trattamento.				

L'aumento medio della conta delle cellule T CD4+ fino alla settimana 144 è stata di 302 cellule/mm³ nel braccio dolutegravir più lamivudina e 300 cellule/mm³ nel braccio dolutegravir più tenofovir/emtricitabina.

Soggetti in soppressione virologica

L'efficacia di dolutegravir/lamivudina nei soggetti in soppressione virologica è supportata dai dati provenienti da uno studio randomizzato, in aperto (TANGO [204862]). Un totale di 741 soggetti adulti con infezione da HIV-1, senza alcuna evidenza di resistenza alla classe degli NRTI o agli inibitori dell'integrasi (INSTI) e che erano sottoposti a un regime soppressivo stabile basato su tenofovir alafenamide (TBR), sono stati trattati nello studio. I soggetti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere dolutegravir/lamivudina FDC o continuare con TBR fino a 200 settimane. La randomizzazione era stratificata per classe di agente core al basale (inibitore della proteasi [PI], INSTI, o inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa [NNRTI]). L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 c/mL (non-risposta virologica) secondo la categoria Snapshot FDA alla 48^a settimana (aggiustata per il fattore di stratificazione della randomizzazione).

Al basale l'età mediana dei soggetti era di 39 anni, l'8% erano femmine e il 21% non bianchi, il 5% erano di classe C (AIDS) del CDC e il 98% dei soggetti aveva al basale una conta di cellule CD4 +≥ 200 cellule/mm³; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento. I soggetti erano stati sottoposti ad ART per una mediana di circa 3 anni prima del Giorno 1. Circa l'80% erano in regime TBR a base di INSTI (principalmente elvitegravir/c) al basale.

Nell'analisi primaria alla 48^a settimana dolutegravir/lamivudina è risultato non-inferiore a TBR, con <1% dei soggetti in entrambi i bracci che sono andati incontro a fallimento virologico (HIV-1 RNA \geq 50 c/mL) (Tabella 5).

Tabella 5 Outcome virologici del trattamento randomizzato dello studio TANGO alla 48^a settimana (Snapshot algorithm)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA < 50 copie/mL*	93%	93%
Non Risposta virologica (\geq 50 copie/mL)**	<1%	<1%
Differenza di trattamento[†] (intervalli di confidenza al 95%)	-0,3 (-1,2, 0,7)	
Motivazioni per non risposta virologica:		
Dati nella finestra e \geq 50 copie/mL	0%	0%
Interruzione per mancanza di efficacia	0%	<1%
Interruzione per altre motivazioni e \geq 50 copie/mL	<1%	0%
Cambio nella ART	0%	0%
Mancanza di dati virologici nella finestra alla 48^a settimana	7%	6%
Motivazioni		
Studio interrotto a causa di evento avverso o morte	3%	<1%
Studio interrotto per altre ragioni	3%	6%
Dati mancanti nel periodo di finestra, ma ancora in studio	0%	<1%
*Basata su un margine di non-inferiorità dell'8%, DTG/3TC è non inferiore a TBR alla 48 ^a settimana nell'analisi secondaria (percentuale di soggetti che raggiungono < 50 copie/mL di HIV-1 RNA plasmatico).		
**Basata su un margine di non-inferiorità del 4%, DTG/3TC è non inferiore a TBR alla 48 ^a settimana nell'analisi primaria (percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico \geq 50 c/mL).		
†Basata sull'analisi stratificata CMH, aggiustata per il terzo agente di classe al basale (PI, NNRTI, INSTI)		
N = Numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento; TBR = regime basato su tenofovir alafenamide.		

Gli *outcomes* di trattamento tra i bracci di trattamento alla 48^a settimana erano simili per tutto il fattore di stratificazione, il terzo agente di classe al basale e tra i sottogruppi per età, sesso, razza, conta delle cellule CD4+ al basale, stadio della malattia da HIV del CDC e paesi. Il cambiamento mediano rispetto al basale nella conta dei CD4+ alla 48^a settimana è stato di 22,5 cellule per mm³ nei soggetti che passavano a dolutegravir/lamivudina e di 11,0 cellule per mm³ nei soggetti che rimanevano con TBR.

A 96 settimane nello studio TANGO, la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA \geq 50 c/mL (Snapshot) è stata dello 0,3% e dell'1,1% nei gruppi dolutegravir/lamivudina e TBR, rispettivamente. Sulla base di un margine di non-inferiorità del 4%, dolutegravir/lamivudina è rimasto non-inferiore a TBR, poiché il limite superiore dell'IC al 95% per la differenza di trattamento aggiustata (-2,0%; 0,4%) era inferiore al 4% per la popolazione ITT E.

Il cambiamento mediano dal basale nella conta delle cellule T CD4+ alla settimana 96 è stato di 61 cellule/mm³ nel braccio dolutegravir/lamivudina e 45 cellule/mm³ nel braccio TBR.

A 144 settimane, la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA \geq 50 c/mL (Snapshot) è stata dello 0,3% e dell'1,3% nei gruppi dolutegravir/lamivudina e TBR, rispettivamente. Sulla base di un margine di non-inferiorità del 4%, dolutegravir/lamivudina è rimasto non-inferiore a TBR, poiché il limite superiore dell'IC al 95% per la differenza di trattamento aggiustata (-2,4%, 0,2%) era inferiore al 4% per la popolazione ITT E.

Il cambiamento mediano dal basale della conta delle cellule T CD4+ alla settimana 144 è stato di 36 cellule/mm³ nel braccio dolutegravir/lamivudina e di 35 cellule/mm³ nel braccio TBR.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di Dovato, o l'associazione con due farmaci, dolutegravir più lamivudina (come entità singole), non è stata studiata nei bambini o negli adolescenti.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Dovato in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in trattamento per l'infezione da HIV.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quando somministrato a digiuno, confrontando Dovato con dolutegravir 50 mg co-somministrato con lamivudina 300 mg, la bioequivalenza relativa alla C_{max} viene raggiunta per dolutegravir. L' AUC_{0-t} di dolutegravir è risultata superiore del 16% per Dovato, rispetto a dolutegravir 50 mg co-somministrato con lamivudina 300 mg. Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante.

Quando somministrato a digiuno, confrontando Dovato con lamivudina 300 mg co-somministrata con dolutegravir 50 mg, la bioequivalenza è stata raggiunta per l' AUC di lamivudina. La C_{max} di lamivudina per Dovato è risultata superiore del 32%, rispetto a lamivudina 300 mg co-somministrata con dolutegravir 50 mg. La più elevata C_{max} di lamivudina, non è considerata clinicamente rilevante.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale, dolutegravir e lamivudina sono rapidamente assorbiti. La biodisponibilità assoluta di dolutegravir non è stata stabilita. Dopo somministrazione orale negli adulti, la biodisponibilità assoluta di lamivudina è di circa 80-85%. Per Dovato, quando somministrato in condizioni di digiuno, la mediana del tempo necessario per il raggiungimento della concentrazione massima plasmatica (t_{max}) è di 2,5 ore per dolutegravir e di 1 ora per lamivudina.

L'esposizione a dolutegravir è risultata generalmente simile tra i volontari sani e i soggetti con infezione da HIV-1. Nei soggetti adulti con infezione da HIV-1, dopo somministrazione di dolutegravir 50 mg una volta al giorno, i parametri farmacocinetici allo stato stazionario (*steady-state*) (media geometrica [% CV]), basata sull'analisi farmacocinetica di popolazione), erano $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{mL}$, e $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{mL}$. A seguito della somministrazione orale di una dose multipla di lamivudina 300 mg, una volta al giorno per sette giorni, la media (CV) allo stato stazionario (*steady-state*) della C_{max} è 2,04 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (26%) e la media (CV) dell' $AUC_{(0-24)}$ è 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{ora}/\text{mL}$ (21%).

La somministrazione di una singola compressa di Dovato con un pasto ad alto contenuto di grassi ha aumentato l' $AUC_{(0-\infty)}$ e la C_{max} di dolutegravir, rispettivamente, del 33% e del 21%, e ha diminuito la C_{max} di lamivudina del 30%, rispetto alle condizioni di digiuno. L' $AUC_{(0-\infty)}$ di lamivudina non è stata influenzata da un pasto ad alto contenuto di grassi. Questi cambiamenti non sono clinicamente significativi. Dovato può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione di dolutegravir (V_d/F) è di 17-20 litri. Gli studi con somministrazione per via endovenosa di lamivudina hanno mostrato che il volume apparente medio di distribuzione è di 1,3 litri/kg.

Sulla base dei dati *in vitro*, dolutegravir risulta altamente legato alle proteine plasmatiche umane (>99%). Il legame di dolutegravir alle proteine plasmatiche è indipendente dalla concentrazione di dolutegravir. Il rapporto tra sangue totale e concentrazione di radioattività correlata al farmaco, variano in un intervallo di valori compresi tra 0,441 e 0,535, indicando una minima associazione della radioattività con le componenti cellulari del sangue. In presenza di bassi livelli di albumina sierica (<35 g/L), la frazione plasmatica non legata di dolutegravir risulta aumentata, come osservato nei soggetti con compromissione epatica moderata. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'intervallo di dosi terapeutiche e mostra, *in vitro*, una limitata capacità di legame con le proteine plasmatiche (per l'albumina sierica < 16% - 36%).

Dolutegravir e lamivudina sono presenti nel liquido cerebrospinale (CSF). In 13 soggetti, *naïve* al trattamento, in regime stabile di dolutegravir più abacavir/lamivudina, la concentrazione media di dolutegravir nel CSF era di 18 ng/mL (confrontabile con la concentrazione plasmatica non legata e superiore al valore di IC_{50}). Dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, il rapporto medio tra la

concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, è di circa il 12%. Non è nota la reale entità del passaggio di lamivudina nel liquido cerebrospinale, né la sua relazione con l'efficacia clinica.

Dolutegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile. Le AUC nel liquido cervicovaginale, nel tessuto cervicale e in quello vaginale erano pari a 6-10% di quelle corrispondenti nel plasma allo stato stazionario (*steady state*). L'AUC nel liquido seminale era pari al 7% e nel tessuto rettale il 17% dei corrispondenti valori plasmatici allo stato stazionario (*steady state*).

Biotrasformazione

Dolutegravir è metabolizzato principalmente mediante UGT1A1 con una componente minoritaria dal CYP3A (9,7% della dose somministrata, in uno studio di bilanciamento di massa (*mass balance*) condotto nell'essere umano). Dolutegravir è il principale composto circolante nel plasma; l'eliminazione renale del principio attivo immodificato è bassa (< 1% della dose). Il 53% della dose orale totale viene escreta immodificata nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo sia dovuto al principio attivo non assorbito o ad una escrezione biliare del glucuronide coniugato, che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. Il trentadue per cento della dose orale totale viene escreta nelle urine, ed è rappresentata sia dall'etere glucuronidato di dolutegravir (18,9% della dose totale), dal metabolita *N*-dealcolato (3,6% della dose totale) e da un metabolita formato dall'ossidazione al carbonio benzilico (3,0% della dose totale).

Il metabolismo di lamivudina è una via minore di eliminazione. Lamivudina viene principalmente eliminata attraverso l'escrezione renale come lamivudina immodificata. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10 %), è bassa la probabilità di interazioni metaboliche della lamivudina con altri medicinali.

Interazioni farmacologiche

In vitro, dolutegravir non ha dimostrato alcuna diretta o debole inibizione ($IC_{50} > 50 \mu M$) degli enzimi citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o dei trasportatori glicoproteina-P (Pgp), BCRP, BSEP, polipeptide trasportatore di anioni organici (*organic anion transporting polypeptide* - OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina legata alla resistenza multipla ai farmaci (*multidrug resistance-associated protein* - MRP) 2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Sulla base di questi dati, non ci si aspetta che dolutegravir abbia effetto sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati dei principali enzimi o trasportatori (vedere paragrafo 4.5).

In vitro, dolutegravir non è stato un substrato di OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT 1 umani.

In vitro, lamivudina non ha inibito o indotto gli enzimi CYP (come CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) e ha dimostrato una debole o nessuna inibizione di OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, glicoproteina-P (Pgp), MATE1 o MATE2-K. Pertanto, non ci si aspetta che lamivudina influenzi le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che sono substrati di questi enzimi o trasportatori.

Lamivudina non è stata metabolizzata in maniera significativa dagli enzimi CYP.

Eliminazione

Dolutegravir presenta un'emivita terminale di ~14 ore. Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, nei pazienti con infezione da HIV la *clearance* orale apparente (CL/F) è di circa 1 litro/ora.

L'emivita di eliminazione osservata per lamivudina è da 18 a 19 ore. Per i pazienti trattati con lamivudina 300 mg una volta al giorno, l'emivita finale intracellulare di lamivudina-TP era da 16 a 19 ore. La *clearance* sistemica media di lamivudina è di circa 0,32 litri/ora/kg, per la maggior parte per eliminazione renale (> 70%) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi nei pazienti con compromissione renale mostrano che l'eliminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con *clearance* della creatinina < 30 mL/min è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2).

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

In uno studio randomizzato per stabilire il dosaggio, condotto in soggetti con infezione da HIV-1, trattati con dolutegravir in monoterapia (studio ING111521), si è dimostrata un'attività antivirale rapida e dose-dipendente con una diminuzione media dell'HIV-1 RNA di 2,5 log₁₀ all'11° giorno, alla dose di 50 mg. Nel gruppo trattato con 50 mg, questa risposta antivirale si è mantenuta per 3-4 giorni dopo l'ultima dose.

Popolazioni speciali di pazienti

Bambini

In 10 adolescenti (da 12 a 17 anni), con infezione da HIV-1 e già trattati con terapia antiretrovirale, la farmacocinetica di dolutegravir ha mostrato che la dose orale di dolutegravir 50 mg, una volta al giorno, dava origine ad un'esposizione a dolutegravir comparabile con quella osservata negli adulti trattati con dolutegravir 50 mg una volta al giorno.

Negli adolescenti trattati con una dose giornaliera di 300 mg di lamivudina, sono disponibili dati limitati. I parametri farmacocinetici sono comparabili con quelli riportati negli adulti.

Anziani

L'analisi di farmacocinetica di popolazione di dolutegravir, effettuata utilizzando i dati negli adulti con infezione da HIV-1, ha mostrato che, sull'esposizione a dolutegravir, non vi era alcun effetto clinicamente rilevante dovuto all'età.

Nei soggetti di età > 65 anni, i dati di farmacocinetica di dolutegravir e lamivudina sono limitati.

Compromissione renale

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti con dolutegravir e lamivudina separatamente.

La *clearance* renale del principio attivo immodificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione di dolutegravir. Uno studio di farmacocinetica con dolutegravir è stato condotto in soggetti con compromissione renale severa (CLCr < 30 mL/min). Nessuna differenza farmacocinetica clinicamente importante è stata osservata tra i soggetti con compromissione renale severa (CLCr < 30 mL/min) e i soggetti sani di controllo. Dolutegravir non è stato studiato nei pazienti in dialisi, benché non si prevedano differenze nell'esposizione.

Studi con lamivudina mostrano che le concentrazioni plasmatiche (AUC) vengono incrementate nei pazienti con disfunzione renale a causa della ridotta *clearance*.

Sulla base dei dati ottenuti con lamivudina, Dovato è sconsigliato nei pazienti con *clearance* della creatinina < 30 mL/min.

Compromissione epatica

I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da dolutegravir e lamivudina separatamente.

Dolutegravir è principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. È stata somministrata una singola dose di 50 mg di dolutegravir a 8 soggetti con compromissione epatica moderata (grado B della classificazione Child-Pugh) e confrontati con 8 adulti di controllo sani. Mentre la concentrazione plasmatica totale di dolutegravir è risultata simile, nei soggetti con compromissione epatica moderata, si è osservato un aumento da 1,5 a 2- volte dell'esposizione a dolutegravir non legato, rispetto ai controlli sani. Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è ritenuta necessaria alcuna correzione della dose. L'effetto della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di dolutegravir non è stato studiato.

I dati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa, mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non viene alterata in maniera significativa dalla disfunzione epatica.

Polimorfismi negli enzimi farmaco-metabolizzanti

Non vi è evidenza che i comuni polimorfismi degli enzimi farmaco-metabolizzanti alterino la farmacocinetica di dolutegravir ad un livello clinicamente significativo. In una meta-analisi utilizzando campioni di farmaco-genomica raccolti negli studi clinici in soggetti sani, i soggetti con genotipi UGT1A1 (n=7), che determina uno scarso metabolismo di dolutegravir, presentavano una *clearance* di dolutegravir ridotta del 32% e una AUC aumentata del 46%, rispetto ai soggetti con genotipi associati al normale metabolismo via UGT1A1 (n=41).

Genere

Utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi clinici nei quali dolutegravir o lamivudina venivano somministrati agli adulti in associazione con altri ARV, le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante di genere sull'esposizione a dolutegravir o lamivudina. Sulla base degli effetti di genere sui parametri farmacocinetici, non vi è evidenza della necessità di una correzione della dose di dolutegravir o lamivudina.

Etnia

Utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi clinici nei quali dolutegravir veniva somministrato agli adulti in associazione con altri ARV, le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dovuto all'etnia sull'esposizione a dolutegravir. Dopo somministrazione di una singola dose orale a soggetti giapponesi, la farmacocinetica di dolutegravir appare simile ai parametri osservati nei soggetti occidentali (US). Sulla base degli effetti dell'etnia sui parametri farmacocinetici, non vi è evidenza della richiesta di una correzione della dose di dolutegravir o lamivudina.

Infezione concomitante da virus dell'Epatite B o C

Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicavano che l'infezione concomitante con virus dell'epatite C non aveva alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir. Sui soggetti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, esistono dati di farmacocinetica limitati (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali non ci sono dati disponibili sugli effetti dell'associazione di dolutegravir e lamivudina.

Carcinogenesi e mutagenesi

Dolutegravir non è risultato mutageno o clastogenico in test *in vitro*, nei batteri e nelle colture cellulari di mammifero e, *in vivo*, nei roditori, nel test del micronucleo. Lamivudina non è risultata mutagena nei test sui batteri ma, allo stesso modo di altri analoghi nucleosidici, inibisce la replicazione del DNA cellulare nei test *in vitro* sui mammiferi, come il test sul linfoma del topo. *In vivo*, i risultati di due test sul micronucleo nel ratto, con lamivudina in associazione, sono risultati negativi. Negli studi *in vivo*, lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica.

Il potenziale cancerogeno di un'associazione di dolutegravir e lamivudina non è stato testato.

Dolutegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto. Negli studi a lungo termine di carcinogenicità per somministrazione orale nel ratto e nel topo, lamivudina non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno.

Studi di tossicità riproduttiva

Negli studi di tossicità riproduttiva negli animali, dolutegravir e lamivudina hanno mostrato di attraversare la placenta.

A ratte gravide, la somministrazione orale di dolutegravir, a dosi fino a 1 000 mg/kg al giorno, dal 6° al 17° giorno di gestazione, non ha provocato tossicità materna, tossicità nello sviluppo o teratogenesi (37,2 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg, sulla base dell'AUC, a seguito di una singola dose a

digiuno). A coniglie gravide, la somministrazione orale di dolutegravir, a dosi fino a 1 000 mg/kg al giorno, dal 6° al 18°giorno di gestazione, non ha provocato tossicità nello sviluppo o teratogenesi (0,55 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg, sulla base dell'AUC, a seguito di una singola dose a digiuno). Nei conigli, è stata osservata tossicità materna (diminuzione del consumo di cibo, feci/urina scarse/assenti, blocco dell'aumento del peso corporeo) alla dose di 1 000 mg/kg (0,55 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg, sulla base dell'AUC, a seguito di una singola dose a digiuno).

Negli studi sugli animali, lamivudina non si è dimostrata teratogena, ma, nel coniglio, veniva evidenziato un incremento delle morti embrionali precoci ad esposizioni sistemiche relativamente basse, comparabili a quelle ottenute nell'uomo. Un effetto simile non è stato visto nei ratti, anche ad esposizioni sistemiche molto alte.

Nel ratto, studi di fertilità hanno mostrato che dolutegravir o lamivudina non hanno effetto sulla fertilità maschile e femminile.

Tossicità a dosi ripetute

L'effetto del trattamento giornaliero prolungato con alte dosi di dolutegravir è stato valutato negli studi di tossicità a dosi ripetute per via orale nei ratti (fino a 26 settimane) e nelle scimmie (fino a 38 settimane). Nei ratti e nelle scimmie, l'effetto principale di dolutegravir è stato intolleranza o irritazione gastrointestinale, a dosi che producono esposizioni sistemiche, rispettivamente, di circa 28,5 e 1,1 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg, sulla base dell'AUC, a seguito di una singola dose a digiuno. Dal momento che l'intolleranza gastrointestinale è considerata essere dovuta alla somministrazione locale del principio attivo, le unità di misura come mg/kg o mg/m² sono appropriati fattori per determinare la copertura di sicurezza per questa tossicità. Nelle scimmie, l'intolleranza gastrointestinale si è verificata con una dose pari a 30 volte quella equivalente umana espressa in mg/kg (basata su 50 kg per l'uomo) e 11 volte la dose umana equivalente, espressa in mg/m² per una dose clinica totale giornaliera di 50 mg.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato
Mannitolo (E421)
Povidone (K29/32)
Sodio stearyl fumarato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)
Macrogol
Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezione in flacone

3 anni

Confezione in blister

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione in flacone

Flaconi bianchi opachi in HDPE (polietilene ad alta densità), chiusi con chiusura a prova di bambino in polipropilene, con un sigillo a caldo ad induzione in polietilene. Ogni confezione è composta da un flacone contenente 30 compresse rivestite con film.

Confezione multipla contenente 90 compresse rivestite con film (3 confezioni in flacone da 30).

Confezione in blister

Blister strip in poli(clorotrifluoroetilene) (PCTFE), laminati su entrambi i lati con un film di polivinil cloruro (PVC), sigillati con un foglio di alluminio da premere a prova di bambino utilizzando una lacca termosaldata. Ogni confezione in blister da 30 compresse rivestite con film è composta da quattro blister strip contenenti 7 compresse rivestite con film e un blister strip contenente 2 compresse rivestite con film.

Confezione multipla contenente 90 compresse rivestite con film (3 confezioni in blister da 30).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Luglio 2019

Data del rinnovo più recente:

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agencia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

GLAXO WELLCOME, S.A.
Avda. Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero
Burgos
Spagna

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).