

Збиен извештај за особините на лекот

Dovato / Довато 50 mg/300 mg филм-обложени таблети

1. Име на лекот

Dovato / Довато 50 mg /300 mg филм-обложени таблети

2. Квалитативен и квантитативен состав

Секоја филм-обложена таблета содржи долутегравир натриум (dolutegravir sodium), еквивалентен на 50 mg долутегравир (dolutegravir) и 300 mg ламивудин (lamivudine).

За целосна листа на ексципиентите, погледнете во поглавје 6.1.

3. Фармацевтска дозирана форма

Филм-обложена таблета (таблета).

Тркалезна, биконвексна, бела, филм-обложена таблета, со приближни димензии 18.5 x 9.5 mm, со втисната ознака "SV 137" на едната страна.

4. Клинички карактеристики

4.1. Терапевтски индикации

Довато е индициран за третман на инфекција со вирусот на хумана имунодефициенција тип 1 (HIV-1) кај возрасни и адолесценти над 12-годишна возраст со телесна тежина од најмалку 40 kg, без документирана или клинички суспектна резистенција на групата инхибитори на интегразата или ламивудин (погледнете во поглавје 5.1).

4.2. Дозирање и начин на администрација

Довато мора да го пропише доктор кој има искуство со третман на HIV инфекција.

Дозирање

Возрасни и адолесценти (над 12-годишна возраст и телесна тежина од најмалку 40 kg).

Препорачана доза на Довато кај возрасни и адолесценти е една таблета од 50 mg/300 mg, еднаш на ден.

Прилагодување на дозата

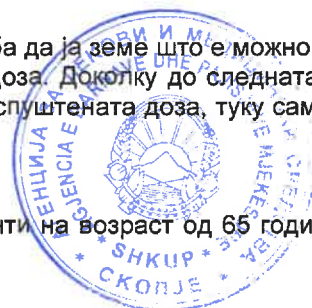
Посебна подготовка на долутегравир е достапна кога е индицирано прилагодување на дозата, како резултат на интеракции лек-лек (на пр. рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, кантарион (St. John's wort), етравирин (без засилени инхибитори на протеаза), ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир, погледнете во поглавјата 4.4 и 4.5). Во овие случаи, лекарот треба да се повика на индивидуалните информации за лекот долутегравир.

Пропуштени дози

Доколку пациентот пропушти доза од Довато, следната доза треба да ја земе што е можно побргу, под услов да се преостанати уште најмалку 4 часа до следната редовна доза. Доколку до следната редовна доза се преостанати помалку од 4 часа, пациентот не треба да ја зема испуштената доза, туку само да продолжи со вообичаениот распоред на администрација на лекот.

Повозрасни пациенти

Постојат ограничени податоци за употреба на Довато кај пациенти на возраст од 65 години и повеќе. Не е потребно прилагодување на дозата (погледнете во поглавје 5.2).



Збирен извештај за особините на лекот

Оштетување на бубрежната функција

Довато не се препорачува за употреба кај пациенти со креатинин клиренс $< 30 \text{ mL/min}$ (погледнете во поглавје 5.2). Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно или умерено оштетување на бубрежната функција. Сепак, изложеноста на ламивудин е значително зголемена кај пациенти со креатинин клиренс $< 50 \text{ mL/min}$ (погледнете во дел 4.4).

Оштетување на хепаталната функција

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со лесно или умерено оштетување на хепаталната функција (Child-Pugh стадиум А или В). Не постојат достапни податоци за пациенти со тешко оштетување на хепаталната функција (Child-Pugh стадиум С); поради тоа Довато кај овие пациенти треба да се употребува со особена претпазливост (погледнете во поглавје 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на Довато кај деца помали од 12 години или телесна тежина помала од 40 kg се' уште не е утврдена. Нема достапни информации.

Начин на администрација

Перорална употреба.

Довато може да се употребува со или без храна (погледнете во поглавје 5.2).

4.3. Контраиндикации

Хиперсензитивност на активните супстанции или било кој од ексципиентите набројани во поглавје 6.1.

Ко-администрација со лекови со тесен терапевтски опсег кои се субстрати на органски катјон транспортер (ОСТ) 2, вклучувајќи, но не ограничувајќи се на фампридине (познат истотака и како далфампридине; погледнете во дел 4.5).

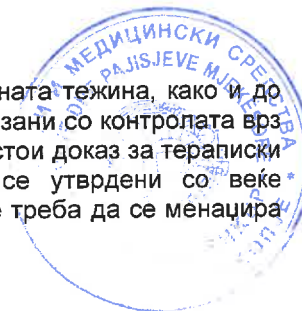
4.4. Предупредувања и посебни мерки на претпазливост

Хиперсензитивни реакции

При употреба на долутегравир пријавени се хиперсензитивни реакции, кои се манифестирале со осип, системски симптоми, и понекогаш пореметување на функцијата на органите, вклучително и тешки хепатални реакции. Доколку дојде до појава на знаци или симптоми на хиперсензитивност (меѓу другото, вклучително и тешка форма на осип или осип пропратен со зголемени вредности на ензимите на црниот дроб, треска, општа малаксаност, замор, болки во мускулите или зглобовите, плускавци, орални лезии, конјуктивит, едема на лицето, еозинофилија, ангиоедема), употребата на Довато заедно со други суспектни лекови мора веднаш да се прекине. Потребно е да се следи клиничката состојба, вклучително и хепаталните аминотрансферази и билирубини. Одложувањето на прекинот на терапијата со долутегравир или со останатите суспектни активни супстанции по појавата на хиперсензитивност, може да резултира со животно-загрозувачки алергиски реакции.

Телесна тежина и метаболички параметри

За време на антиретровирусната терапија може да дојде до зголемување на телесната тежина, како и до зголемување на нивото на липиди и глукоза во крвта. Овие промени делумно се поврзани со контролата врз болеста, како и животниот стил. За липиди и телесна тежина, во одредени случаи постои доказ за тераписки ефект. За надзор на липидите и глукозата во крвта постојат препораки кои се утврдени со веќе воспоставените насоки за лекување на HIV. Пореметувањето на нивото на липидите треба да се менаџира како што е клинички соодветно.



Збирен извештај за особините на лекот

Заболување на хепарот

Пациентите со хроничен хепатитис В или С и лекувани со комбинирана антиретровирусна терапија се изложени на зголемен ризик од сериозни и потенцијално фатални хепатални несакани реакции. Во случај на истовремена антивирусна терапија за хепатитис В или С, ве молиме, повикајте се и на релевантните информации за овие медицински производи.

Довато содржи ламивудин, кој е активен против хепатитис В. Долутегавир нема таква активност. Генерално, монотерапијата со ламивудин не се смета за адекватен третман на хепатитис В, бидејќи ризикот за развој на резистентност на хепатитис В е голем. Ако Довато се користи кај пациенти кои се заразени и со хепатитис В, генерално има потреба од дополнителна антивирусна терапија. Треба да се земат во предвид препораките за терапија.

Доколку третманот со Довато е прекинат кај пациенти кои се инфицирани со вирус на хепатитис В, се препорачува периодично следење на тестовите за функцијата на црниот дроб и на маркерите на репликацијата на ХБВ, бидејќи недостатокот на ламивудин може да резултира со акутно влошување на хепатитисот.

Пациенти со веќе постоечка дисфункција на црниот дроб, вклучително и хроничен, активен хепатитис, имаат зголемена зачестеност на пореметување на функцијата на црниот дроб во текот на комбинираната антиретровирусна терапија, па поради тоа мора да бидат под надзор, во согласност со вообичаената практика. Доколку кај овие пациенти се појават знаци на влошување на болеста на црниот дроб, мора да се земе во предвид привремено или трајно прекинување на терапијата.

Синдром на имунолошка реактивација

Кај пациенти со HIV инфекција, како и со тешка имунодефициенција во моментот на воведувањето на комбинираната антиретровирусна терапија (CART), може да дојде до појава на воспалителна реакција на асимптоматските или резидуалните опортунистички патогени, и да се предизвика сериозна клиничка состојба или влошување на симптомите. Овој тип на реакции вообичаено се јавувале во првите неколку недели или месеци по воведувањето на комбинираната антиретровирусна терапија. Соодветни примери се појава на *ретинитис предизвикан од цитомегаловирусот (Cytomegalovirus retinitis)*, генерализирани и/или фокални микобактериски инфекции, како и *Pneumocystis jirovecii* пневмонија (често нарекувана како PCP). Сите воспалителни симптоми треба внимателно да се проценат, и по потреба да се започне со соодветна терапија. Во услови на имунолошка реактивација, пријавена е и појава на автоимун пореметувања (како на пример Гравесова болест (Grave's disease) и автоимун хепатитис); меѓутоа, пријавеното време до нивната појава е варијабилно, па следствено, тие може да се појават дури и после неколку месеци по почетокот на терапијата.

Кај некои пациенти со истовремена инфекција со хепатит В и/или С, на почетокот на терапијата со долутегавир, забележано е зголемување на биохемиските показатели на хепаталната функција во склад со синдромот на имунолошка реконституција. Кај пациентите со истовремена инфекција со хепатит В и/или С, се препорачува постојано следење на биохемиските параметри на хепарот. (погледнете во поглавјето „Заболување на хепарот“ погоре во текстот, како и во поглавје 4.8).

Митохондриска дисфункција после изложеност in utero

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози може да варијабилен степен да влијаат на митохондриската функција, што најмногу доаѓа до израз при примена на ставудин, диданозин и зидовудин. Пријавени се случаи на митохондриска дисфункција кај HIV-негативни доенчиња кои биле изложени на нуклеозидни аналози *in utero* и/или пост-натално, што се однесува пред сè на терапија со лекови кои содржат зидовудин. Главните пријавени несакани реакции биле поврзани со хематолошки пореметувања (анемија, неутропенија), како и метаболични пореметувања (хиперлактатемичка, хиперлипидемија). Овие реакции често биле минливи. Поретко биле пријавувани и некои невролошки пореметувања со подоцнежна појава (хипертонија, конвулзија, невообичаено однесување). Моментално не е познато дали овие невролошки пореметувања се со минлив или траен карактер. Овие наоди треба да се земат во предвид за секое дете

Збирен извештај за особините на лекот

кое било изложено на нуклеозидни и нуклеотидни аналози *in utero*, а кај кое се присутни тешки клинички наоди од непозната етиологија, особено невролошки наоди. Овие наоди не влијаат на моментално важечките национални препораки за употреба на антиретровирусна терапија кај бремени жени поради спречување на вертикално пренесување на HIV.

Остеонекроза

Иако се смета дека етиологијата зависи од повеќе фактори (вклучително и употреба на кортикостероиди, бифосфонати, конзумирање алкохол, силна имunosупресија, зголемен индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза биле пријавени кај пациенти со HIV-болест во напредната фаза и/или долготрајна изложеност на комбинирана антиретровирусна терапија (CART). На пациентите треба да им се укаже дека треба да побараат лекарска помош доколку искушат болки во зглобовите, вкочанестост на зглобовите или потешкотии при движење.

Опортунистички инфекции

На пациентите треба да им се укаже дека терапијата со долутегравир, ламивудин или со било кои други антиретровирусни лекови не може да ја излекува HIV инфекцијата, и дека и понатаму може да дојде до појава на опортунистички инфекции, како и други компликации поврзани со HIV инфекцијата. Поради тоа, пациентите треба да бидат под строг клинички надзор од страна на доктори кои имаат искуство со лекување на болести поврзани со HIV инфекција.

Администрација кај испитаници со умерено бубрежно оштетување

Пациенти со креатинин клиренс помеѓу 30 и 49 mL/min кои примаат Довато може да доживеат 1,6 до 3,3 пати поголема изложеност на ламивудин (AUC) од пациенти со креатинин клиренс ≥ 50 mL/min. Нема податоци за безбедност од рандомизирани, контролирани испитувања кои го споредуваат Довато со поединечните компоненти кај пациенти со креатинин клиренс помеѓу 30 и 49 mL/min кои примале прилагодена доза на ламивудин. Во оригиналните регистрациони испитувања на ламивудин во комбинација со зидовудин, повисока изложеност на ламивудин била поврзана со повисоки стапки на хематолошки токсичности (неутропенија и анемија), иако прекини поради неутропенија или анемија се случиле кај <1% од испитаниците. Може да се појават и други несакани дејства поврзани со ламивудин (како што се гастроинтестинални и хепатални нарушувања).

Пациенти со одржан креатинин клиренс помеѓу 30 и 49 mL/min кои употребуваат Довато треба да бидат следени за појава на несакани дејства поврзани со ламивудин, особено хематолошка токсичност. Доколку дојде до појава на нова или влошена неутропенија или анемија, индицирано е прилагодување на дозата на ламивудин, според информациите за препишување на ламивудин, што не може да се постигне со Довато. Довато треба да се прекине и поединечни компоненти треба да се употребат за да се направи режим на третман.

Интеракции со други лекови

Препорачаната доза на долутегравир е 50 mg двапати на ден, во случаи кога истовремено се употребува со рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, кантарион етравирин (без зголемени инхибитори на протеаза), ефавиренз, невирапин, или типранавир/ритонавир (погледнете во поглавје 4.5).

Довато не треба да се употребува истовремено со антациди кои содржат поливалентни катјони. Антацидите кои содржат поливалентни катјони се препорачува да се земат 2 часа по, или 6 часови пред употребата на Довато (погледнете во поглавје 4.5).

Кога се зема со храна, Довато и додатоци или мултивитаминови препарати кои содржат калциум, железо или магнезиум, можат да се земаат истовремено. Доколку Довато се администрира на гладно, додатоци или мултивитаминови препарати кои содржат калциум, железо или магнезиум се препорачува да се земаат 2 часа по, или 6 часа пред употреба на Довато (погледнете во поглавје 4.5).



Збирен извештај за особините на лекот

Долутегравири ги зголемува концентрациите на метформин. Кога се започнува и прекинува ко-администрација на Довато со метформин, а со цел да се одржи гликемиската контрола, треба да се земе во предвид прилагодување на дозата на метформин (погледнете во поглавје 4.5). Метформинот се елиминира ренално така што, при ко-администрација со Довато, од особена важност е да се набљудува реналната функција. Оваа комбинација може да го зголеми ризикот од лактична ацидоза кај пациенти со умерено ренално оштетување (степен 3а креатинин клиренс 45– 59 mL/min), поради што се препорачува внимателен пристап. Треба сериозно да се земе во предвид редуцирање на дозата на метформин.

Не се препорачува комбинирана употреба на Довато со кладрибин (погледнете во поглавје 4.5).

Довато не смее да се употребува со било кој друг лек кој содржи долутегравири, ламивудин или емтрицитабин, освен кога е индицирано прилагодување на дозата на долутегравири заради интеракција лек-лек (погледнете во поглавје 4.5).

4.5. Интеракција со други лекови или други форми на интеракција

Не се спроведени студии за интеракција со лекови при употреба на Довато. Довато содржи долутегравири и ламивудин, па според тоа, секоја интеракција идентификувана за секоја од овие активни состојки посебно, се однесува и на Довато. Не се очекуваат клинички значајни интеракции помеѓу долутегравири и ламивудин.

Влијание на другите лекови врз фармакокинетиката на долутегравири и ламивудин

Долутегравири во главно се елиминира преку метаболизмот со посредство на уридин дифосфат глукуронозил трансфераза (UGT)1A1. Исто така, долутегравири е супстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-гликопротеин (P-gp) и протеин отпорен на карцином на дојка (BCRP). Истовремена администрација на Довато со други лекови кои ги инхибираат ензимите UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp може да ја зголеми концентрацијата на долутегравири во плазмата. Медицинските производи кои ги индуцираат овие ензими или транспортери може да ја намалат концентрацијата на долутегравири во плазмата и на тој начин да го намалат терапевтското дејство на долутегравири.

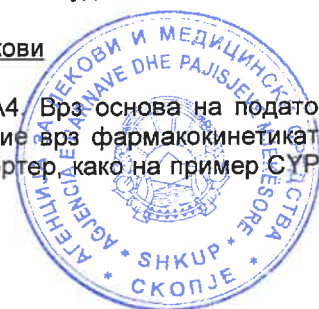
Одредени антациди и суплементи што содржат метал-катиони ја намалуваат апсорпцијата на долутегравири (погледнете ја Табела 1).

Ламивудин се излачува по ренален пат. Активната ренална секреција на ламивудин во урината се одвива со посредство на OCT 2, како и транспортерите за истиснување на повеќе лекови и токсини (англ. *multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE1 и MATE2-K). Наодите покажале дека триметоприм (инхибитор на овие транспортери) ги зголемува концентрациите на ламивудин во плазмата, но сепак, тоа зголемување не било клинички значајно (погледнете ја Табела 1). Долутегравири е инхибитор на OCT2 и MATE1; сепак, анализата на податоци добиени од различни испитувања покажала дека концентрациите на ламивудин биле слични и со истовремена администрација на долутегравири, но и без него, што укажува на тоа дека долутегравири не влијае на изложеноста на ламивудин *in vivo*. Ламивудин е исто така супстрат на хепаталниот транспортер OCT1. Бидејќи хепаталната елиминација игра минорна улога во клиренсот на ламивудин, интеракциите со лекови, поради инхибиција на OCT1, не е веројатно дека имаат големо клиничко значење.

Иако ламивудин е супстрат на BCRP и P-gp *in vitro*, со оглед на неговата висока апсолутна биорасположивост, (погледнете во поглавје 5.2), инхибиторите на овие ефлукс транспортери не е веројатно дека ќе резултираат со клинички релевантно влијание врз концентрациите на ламивудин.

Влијание на долутегравири и ламивудин врз фармакокинетиката на другите лекови

In vivo, долутегравири не влијаат на мидазолам, пробен супстрат на CYP3A4. Врз основа на податоците добиени *in vivo* и/или *in vitro*, не се очекува долутегравири да покаже влијание врз фармакокинетиката на лековите кои претставуваат супстрати на било кој поголем ензим или транспортер како на пример CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (за повеќе информации погледнете го поглавје 5.2).



Збирен извештај за особините на лекот

In vitro, долутегравир ги инхибирал реналните транспортери OCT2 и MATE1. *In vivo*, кај пациентите е забележано намалување на креатинин клиренсот (секреторната фракција е зависна од транспортерите OCT2 и MATE-1) за 10-14%. *In vivo*, долутегравир може да ги зголеми плазматските концентрации на лековите, кај кои излучувањето зависи од OCT2 и/или MATE-1 (на пр. фампридине [истотака познат и како далфампридине], метформин) (погледнете ја Табела 1, како и поглавјето 4.3).

In vitro, долутегравир го инхибирал реналниот "uptake" на транспортери на органски анјони (OAT1) и OAT3. Поради тоа што долутегравир не влијае *in vivo* на фармакокинетиката на тенофовир, супстрат за OAT транспортери, *in vivo* инхибицијата на OAT1 е малку веројатна. Инхибицијата на OAT3 не е испитувана *in vivo*. Долутегравир може да доведе до зголемување на концентрациите во плазмата на оние медицински производи, чија екскреција зависи од OAT3.

In vitro, ламивудин е инхибитор OCT1 и OCT2; клиничките последици се непознати.

Утврдените и теоретските интеракции со селектирани антиретровирусни лекови, како и лекови кои не се антиретровирусни, се претставени во Табелата 1.

Табела на интеракција

Интеракциите помеѓу долутегравир, абакавир, ламивудин и истовремено администрираните лекови, се претставени во Табела 1 (порастот е означен со "↑", опаѓањето со "↓", состојба без промени со "↔", површината под кривата на концентрација наспрема време со "AUC", максимално забележаните концентрации со " C_{max} ", концентрација на крај на дозниот интервал како " C_t "). Табелата не може да се смета за сеопфатна, но е репрезентативна за класите кои се проучувале.

Табела 1: Интеракции со други лекови

Лекови според терапевтски области	Интеракција Промена на геометриските средни вредности (%)	Препораки за ко-администрација
Антиретровирусни лекови		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на реверзибилна транскриптаза</i>		
Етравирин без зголемени (бустирани) инхибитори на протеаза / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_t ↓ 88% Етравирин ↔ (индукција на UGT1A1 и CYP3A ензимите)	Етравирин без зголемени инхибитори на протеаза ја намалува концентрацијата на долутегравир во плазмата. Препорачана доза на долутегравир е 50mg двапати на ден, за пациенти кои примаат етравирин без зголемени инхибитори на протеаза. Бидејќи Довато е таблета со фиксна доза, треба да се администрира дополнителна таблета од 50 mg долутегравир, приближно 12 часа по Довато, за време на ко-администрацијата со етравирин без зголемени инхибитори на протеаза, (посебна формулација на долутегравир е достапна за ова прилагодување на дозата, погледнете во поглавјето 4.2)
Лопинавир+ритонавир+етравирин / Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_t ↑ 28%	Не е потребно прилагодување на дозата.

Збирен извештај за особините на лекот

	Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔	
Дарунавир+ритонавир+етравирин / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _v ↓ 36% Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Ефавиренз / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _v ↓ 75% Ефавиренз ↔ (контроли од претходни испитувања) (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	При ко-администрација со ефавиренз, препорачана доза на долутегравир е 50 mg двапати на ден. Бидејќи Довато е таблета со фиксна доза, треба да се администрира дополнителна таблета од 50 mg долутегравир, приближно 12 часа по Довато, за време на ко-администрацијата со ефавиренз, (посебна формулација на долутегравир е достапна за ова прилагодување на дозата, погледнете во поглавјето 4.2).
Невирапин / Долутегравир	Долутегравир ↓ (интеракцијата не е испитувана; поради индукцијата, се очекува намалување на изложеноста слично како она забележано со ефавиренз).	При ко-администрација со невирапин, препорачана доза на долутегравир е 50 mg двапати на ден. Бидејќи Довато е таблета со фиксна доза, треба да се администрира дополнителна таблета од 50 mg долутегравир, приближно 12 часа по Довато, за време на ко-администрацијата со невирапин, (посебна формулација на долутегравир е достапна за ова прилагодување на дозата, погледнете во поглавјето 4.2).
Рилпивирин / Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _v ↑ 22% Рилпивирин ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (NRTI-и)		
Тенофовир дисопроксил	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _v ↓ 8% Тенофовир ↔	Не е потребно прилагодување на дозата при комбинација на Довато со тенофовир, диданосин, ставудин или зидовудин.



Збирен извештај за особините на лекот

Емтрицитабин, диданозин, ставудин, зидовудин	Интеракцијата не е испитувана	Довато не се препорачува за употреба во комбинација со лекови кои содржат емтрицитабин, поради тоа што и ламивудин (во Довато) и емтрицитабин се аналози на цитидин (т.е. постои ризик од интрацелуларни интеракции), погледнете во поглавје 4.4.
<i>Инхибитори на протеаза</i>		
Атазанавир / Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Атазанавир ↔ (контроли од претходни испитувања) (инхибиција на UGT1A1 и CYP3A ензимите)	Не е потребно прилагодување на дозата.
Атазанавир+ритонавир / Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Типранавир+ритонавир / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% Типранавир ↔ Ритонавир ↔ (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	При ко-администрација со типранавир/ритонавир, препорачана доза на долутегравир е 50 mg двапати на ден. Бидејќи Довато е таблета со фиксна доза, треба да се администрира дополнителна таблета од 50 mg долутегравир, приближно 12 часа по Довато, за време на ко-администрацијата со типранавир/ритонавир, (посебна формулација на долутегравир е достапна за ова прилагодување на дозата, погледнете во поглавјето 4.2).
Фосампренавир+ритонавир / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% Фосампренавир ↔ Ритонавир ↔ (индукција на UGT1A1 и CYP3A ензимите)	Фосампренавир/ритонавир ги намалува концентрациите на долутегравир, но врз основа на ограничениот број на податоци добиени во фаза III од испитувањата, тоа не довело до намалување на ефикасноста. Не е потребно прилагодување на дозата.
Лопинавир+ритонавир /	Долутегравир ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.



Збирен извештај за особините на лекот

Долутегравир	AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	
Дарунавир+ритонавир / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _v ↓ 38% Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (индукција на UGT1A1 и CYP3A ензимите)	Не е потребно прилагодување на дозата.
Други антивирусни лекови		
Даклатасвир / Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _v ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не извршил клинички релевантна промена на концентрациите на долутегравир во плазмата. Долутегравир не ја променил концентрацијата на даклатасвир во плазмата. Не е потребно прилагодување на дозата.
Ледипасвир / Софосбувир / Ламивудин (со абакавир)	Ламивудин ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Софосбувир / Велпатасвир / Долутегравир	Долутегравир ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Рибавирин	Интеракцијата не е испитувана Мала веројатност за клинички значајна интеракција.	Не е потребно прилагодување на дозата.
Антиинфективни лекови		
Триметоприм/сулфаметоксазол (Ко-тримоксазол)/Ламивудин (160mg/800mg еднаш на ден, во времетраење од 5 денови/300mg единечна доза).	Ламивудин AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Триметоприм AUC ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.



Збирен извештај за особините на лекот

	Сулфаметоксазол AUC ↔ (инхибиција на транспортите на органски катјони)	
Антимикобактериски лекови		
Рифампицин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72% (индукција на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	При ко-администрација со рифампицин, препорачана доза на долутегравир е 50 mg двапати на ден. Бидејќи Довато е таблета со фиксна доза, треба да се администрира дополнителна таблета од 50 mg долутегравир, приближно 12 часа по Довато, за време на ко-администрацијата со рифампицин (посебна формулација на долутегравир е достапна за ова прилагодување на дозата, погледнете во поглавјето 4.2).
Рифабутин / Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (индукција на UGT1A1 и CYP3A ензимите)	Не е потребно прилагодување на дозата.
Антиконвулзивни лекови		
Карбамазепин / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	При ко-администрација со овие метаболички индуктори, препорачана доза на долутегравир е 50 mg двапати на ден. Бидејќи Довато е таблета со фиксна доза, треба да се администрира дополнителна таблета од 50 mg долутегравир, приближно 12 часа по Довато, за време на ко-администрацијата со овие метаболички индуктори (посебна формулација на долутегравир е достапна за ова прилагодување на дозата, погледнете во поглавјето 4.2).
Фенобарбитал / Долутегравир Фенитон / Долутегравир Оскарбазепин / Долутегравир	Долутегравир ↓ (интеракцијата не е испитувана; се очекува намалување на концентрациите поради индукција на UGT1A1 и CYP3A ензимите, и намалување на изложеноста слично како она забележано со карбамазепин).	
Антихистаминици (антагонисти на хистаминскиот H2 рецептор)		
Ранитидин	Интеракцијата не е испитувана. Мала веројатност за клинички значајна интеракција.	Не е потребно прилагодување на дозата.



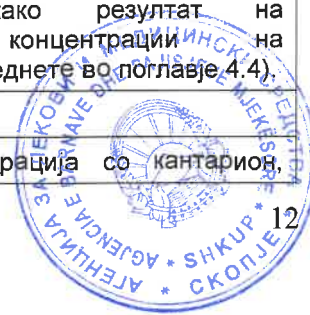
Збирен извештај за особините на лекот

Циметидин	Интеракцијата не е испитувана. Мала веројатност за клинички значајна интеракција.	Не е потребно прилагодување на дозата.
Цитотоксични лекови		
Кладрибин / Ламивудин	Интеракцијата не е испитувана. <i>In vitro</i> ламивудин ја инхибира интрацелуларната фосфорилација на кладрибин, што може да доведе до ризик од губење на ефикасноста на кладрибин, во случаи на комбинирана употреба во клиничко опкружување. Некои клинички наоди исто така укажуваат на можна интеракција помеѓу ламивудин и кладрибин.	Не се препорачува истовремена употреба на Довато со кладрибин (погледнете во поглавје 4.4).
Разно		
<i>Сорбитол</i>		
Раствор на сорбитол (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) / Ламивудин	Единечна доза на орален раствор на ламивудин 300 mg. Ламивудин: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Кога е возможно, треба да се избегнува хронична ко-администрација на Довато со медицински производи кои содржат сорбитол или други поли алкохоли кои делуваат осмотски или моносахаридни алкохоли (на пр: ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Треба да се земе во предвид почесто следење ХИВ-1 виралната концентрација, кога хроничната коадминистрација не може да се избегне.
<i>Блокатори на калиумови канали</i>		
Фампридине (истотака познат како далфампридине)/Долутеграви р	Фампридине ↑	Ко-администрација на долутеграви р има потенцијал да предизвика конвулзии како резултат на зголемена концентрација на фампридине во плазма преку инхибиција на транспортерот ОСТ2; ко-администрација не е проучена. Ко-администрација на фампридин со Довато е контраиндицирана (види дел 4.3).
<i>Антациди и суплементи</i>		
Антациди кои содржат магнезиум / алуминиум /	Долутеграви р ↓ AUC ↓ 74%	Антацидите кои содржат магнезиум / алуминиум треба да се администрираат



Збирен извештај за особините на лекот

Долутегравир	$C_{\max}$ ↓ 72% (комплексно врзување за поливалентни јони)	со поголемо временско растојание од администрацијата на Довато (најмалку 2 часа после, или 6 часа претходно).
Суплементи на калциум / Долутегравир (на гладно)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% $C_{\max}$ ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (комплексно врзување за поливалентни јони)	- Кога се зема со храна, Довато може да се зема во исто време со суплементи или мултивитамини кои содржат калциум, железо или магнезиум. - Доколку Довато се зема на гладно, овие додатоци треба да се земаат минимум 2 часа по, или 6 часа пред употребата на Довато.
Суплементи на железо / Долутегравир (на гладно)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% $C_{\max}$ ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (комплексно врзување за поливалентни јони)	Наведените намалувања на изложеноста на долутегравир се забележани при внес на долутегравир и овие суплементи на гладно. Во состојба на ситост, промените во изложеноста после истовремената администрација со суплементите на калциум или железо биле модифицирани како резултат на внесената храна, што резултирало со изложеност слична на онаа добиена со администрација на долутегравир на гладно.
Мултивитамини (што содржат калциум, железо и магнезиум) / Долутегравир (на гладно)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% $C_{\max}$ ↓ 35% C_{24} ↓ 32%	
Инхибитори на протонска пумпа		
Омепразол	Долутегравир ↔	Не е потребно прилагодување на дозата.
Кортикостероиди		
Преднизон / Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% $C_{\max}$ ↑ 6% C_t ↑ 17%	Не е потребно прилагодување на дозата.
Антидијабетици		
Метформин / Долутегравир	Метформин ↑ Долутегравир ↔ Кога се ко-администрира со долутегравир од 50 mg QD: Метформин: AUC ↑ 79% $C_{\max}$ ↑ 66% Кога се ко-администрира со долутегравир од 50 mg BID: Метформин AUC ↑ 145 % $C_{\max}$ ↑ 111%	Кога се започнува и завршува со ко-администрација на долутегравир со метформин, треба да се земе во предвид прилагодување на дозата на метформин, со цел да се одржи гликемиската контрола. Кај пациенти со умерено ренално оштетување, треба да се земе во предвид прилагодување на дозата на метформин кога се ко-администрира со Довато, поради зголемениот ризик од лактична ацидоза кај пациенти со умерено ренално оштетување, како резултат на зголемените концентрации на метформин (погледнете во поглавје 4.4).
Хербални лекови		
Кантарион / Долутегравир	Долутегравир ↓	При ко-администрација со кантарион,



Збирен извештај за особините на лекот

	(интеракцијата не е испитувана; се очекува намалување на концентрациите поради индукција на UGT1A1 и CYP3A ензимите и намалување на изложеноста слично како она забележано со карбамазепин)	препорачана доза на долутегравир е 50 mg двапати на ден. Бидејќи Довато е таблета со фиксна доза, треба да се администрира дополнителна таблета од 50 mg долутегравир, приближно 12 часа по Довато, за време на ко-администрацијата со кантарион (посебна формулација на долутегравир е достапна за ова прилагодување на дозата, погледнете во поглавјеот 4.2).
Орални контрацептиви		
Етинил естрадиол (EE) и Норелгестромин (NGMN) / Долутегравир	Ефикасност на долутегравир: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% Ефикасност на долутегравир: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Долутегравир не покажал влијание на фармакодинамиката на лутеинизирачки хормон (LH), фоликуло-стимулирачкиот хормон (FSH) и прогестеронот. Кога се ко-администрираат со Довато, не е потребно прилагодување на дозата на оралните контрацептиви.

Педијатриска популација

Студиите за интеракција биле спроведувани само кај возрасни пациенти.

4.6. Фертилитет, бременост и доење.

Жени во репродуктивен период

Жените во репродуктивен период треба да се советуваат за потенцијалниот ризик од дефекти на невралната туба со долутегравир (компонента на Довато, видете подолу), земајќи во предвид и ефективни мерки за контрацепција.

Доколку жената планира бременост, бенефитите и ризиците од континуиран третман со Довато треба да се разговараат со пациентот.

Бременост

Безбедноста и ефикасноста на двојниот режим не се проучувани за време на бременоста.

Искуство од студија изведена на луѓе, каде е следен исходот по породување, во Боцвана, покажува мало зголемување на дефектите на невралната туба; 7 случаи во 3.591 породување (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) на мајки кои биле на терапија која содржи долутегравир за време на зачнувањето во споредба со 21 случај во 19,361 породувања (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) на жени кои за време на зачнувањето биле на терапија која не содржи долутегравир.

Инциденцата на дефекти на невралната туба кај општата популација се движи од 0,5-1 случај на 1.000 живородени деца (0,05-0,1%). Најмногу од дефектите на невралната туба се појавуваат во текот на првите 4 недели од ембрионалниот развој по зачнување (отприлика 6 недели после последниот менструален циклус). Ако бременоста е потврдена во првиот триместар додека пациентката е на Довато, придобивките и ризиците од продолжување на Довато наспроти префрлување на друг антиретровирусен режим треба да се разговараат со пациентот, земајќи ја во предвид гестациската возраст и критичниот временски период на



Збирен извештај за особините на лекот

развој на дефект на невралната туба.

Податоците анализирани од Антиретровирусниот регистар за бременост не укажуваат на зголемен ризик од големи дефекти при раѓање кај над 600 жени изложени на долутегравири за време на бременоста, но во моментот не се доволни за да се справат со ризикот од дефекти на невралната туба.

Во студиите за репродуктивна токсикологија на животни со долутегравири, не се идентификувани несакани исходи на развој, вклучително и дефекти на невралната туба (види дел 5.3).

Кај повеќе од 1000 случаи на жени кои биле изложени на долутегравири во второто и третото тримесечје од бременоста, не покажуваат зголемен ризик од фетална/неонатална токсичност. Довато може да се користи за време на второто и третото тримесечје од бременоста кога очекуваната корист го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Долутегравири поминува низ плацентата кај луѓето. Кај бремени жени кои живеат со ХИВ, просечната концентрација на долутегравири кај фетусот во папчната врвца бил приближно 1,3 пати поголема во споредба со периферната плазма концентрација на мајката.

Нема доволно податоци за влијанието на долутегравири врз новороденчиња.

Голем број на податоци за употребата на ламивудин кај бремени жени (повеќе од 5200 примери во првото тримесечје), не укажуваат на малформациона токсичност.

Студиите кај животни покажале дека ламивудин може да ја инхибира репликацијата на клеточната ДНК (погледнете во поглавје 5.3). Клиничката релевантност на овие наоди е непозната.

Митохондриска дисфункција

Се покажало дека *in vitro* и *in vivo* нуклеозидните и нуклеотидните аналози може да варијабилно степен да предизвикаат оштетување на митохондриската функција. Пријавени се случаи на митохондриска дисфункција кај HIV-негативни доенчиња кои *in utero* и/или пост-натално биле изложени на нуклеозидни аналози (погледнете во поглавје 4.4).

Доење

Долутегравири се излучува во мајчиното млеко во мали количини (утврден е просечен сооднос од 0,033 на концентрацијата на долутегравири во мајчиното млеко и мајчината плазма). Нема доволно информации за ефектите на долутегравири кај новороденчиња/доенчиња.

Врз основа на повеќе од 200 парови мајка/дете, лекувани поради HIV инфекција, серумските концентрации на ламивудин кај доенчиња чии мајки биле лекувани поради HIV инфекција се многу ниски (<4% серумски концентрации кај мајките) и прогресивно се намалуваат до немерливо ниво кога доенчето ќе достигне возраст од 24 недели. Не постојат податоци за безбедноста на ламивудин кога се администрира кај бебиња помали од 3-месечна возраст.

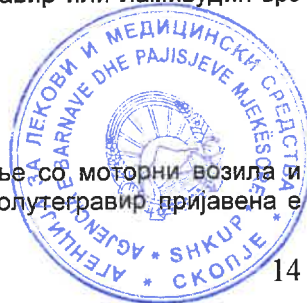
Се препорачува жените кои живеат со HIV-вирусот да не дојат со цел да се одбегне пренесувањето на HIV.

Фертилитет

Не постојат податоци за влијанието на долутегравири или ламивудин врз фертилитетот кај мажите или жените. Испитувањата кај животните не индицираат никакво влијание на долутегравири или ламивудин врз фертилитетот кај мажјаците или женките (погледнете го поглавје 5.3).

4.7. Ефекти врз способноста за управување со моторни возила и машини

Довато нема никакво или има занемарливо влијание врз можноста за управување со моторни возила и машини. Пациентите треба да се предупредат дека за време на терапијата со долутегравири пријавена е



Збирен извештај за особините на лекот

појава на вртоглавица и сомноленција. При проценување на способноста на пациентот за управување со моторни возила и машини, треба да се земе во предвид клиничката состојба на пациентот, како и профилот на несакани реакции од Довато.

4.8. Несакани реакции

Краток преглед на безбедносниот профил

Најчесто пријавувани несакани реакции се главоболка (3%), дијареа (2%), мачнина (2%) и несоница (2%).

Најсериозна пријавена несакана реакција поврзана со употребата на долутегравир била хиперсензитивна реакција која вклучувала осип и тешки реакции на црниот дроб (погледнете во поглавје 4.4).

Табеларен преглед на несакани реакции

Несаканите реакции во клиничките испитувања и после добивање на дозволата за ставање на лекот во промет се распоредени во Табела 2 според телесен систем, органски класи и апсолутна зачестеност. Фреквенцијата на зачестеност е дефинирана како многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), непознати (не може да се процени од расположивите податоци).

Табела 2 – Табеларен преглед на несакани реакции на Довато врз основа на клиничките испитувања и искуствата после добивањето на дозволата за ставање на лекот во промет и неговите индивидуални компоненти

Зачестеност	Несакана реакција
<i>Пореметувања на крвта и лимфниот систем:</i>	
Помалку чести:	Неутропенија, анемија, тромбоцитопенија
Многу ретки:	Изолирана аплазија на црвени крвни клетки
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>	
Помалку чести:	Хиперсензитивност (погледнете во поглавје 4.4), Синдром на имунолошка реконституција (погледнете во поглавје 4.4)
<i>Нарушувања на метаболизмот и нутрицијата:</i>	
Многу ретки:	Лактацидоза
<i>Психијатриски нарушувања</i>	
Чести:	Депресија, вознемиреност, несоница, абнормални соништа
Помалку чести:	Суицидални мисли*, суицидални обиди*, напад на паника *особено кај пациенти со претходна историја на депресија или психијатриска болест.
Ретки:	Извршено самоубиство* *особено кај пациенти кај кои постои претходна историја на депресија или психијатриска болест
<i>Нарушувања на нервиот систем</i>	
Многу чести:	Главоболка
Чести:	Вртоглавица, сомноленција
Многу ретки:	Периферна неуропатија, парестезија



Збирен извештај за особините на лекот

<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	
Многу чести:	Мачнина, дијареа
Чести:	Повраќање, флатуленција, абдоминална болка/непријатно чувство
Ретки:	Панкреатитис
<i>Хепатобилијарни нарушувања</i>	
Чести:	Зголемени вредности на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST)
Помалку чести:	Хепатитис
Ретки:	Акутна хепатално затајување ¹ , покачено ниво на билирубин ²
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	
Чести:	Осип, пруритис, алопеција
Ретки:	Ангиедема
<i>Мускулоскелетни нарушувања и нарушувања на серзното ткиво</i>	
Чести:	Артралгија, мускулни нарушувања (вклучително и миалгија)
Ретки:	Рабдомиолиза
<i>Општи нарушувања и реакции на местото на примената</i>	
Чести:	Замор
<i>Испитувања</i>	
Чести:	Зголемени вредности на креатинин фосфокиназа (CPK), зголемена телесна тежина
Ретки:	Зголемени вредности на амилаза

¹Оваа несакана реакција била утврдена во пост-маркетиншките иследувања, кога долутегравир се употребувал во комбинација со други антиретровирни лекови.

Категоризацијата на зачестеност „ретки“ била проценета врз основа на постмаркетиншките извештаи.

²Во комбинација со зголемено ниво на трансаминази

Опис на селектирани несакани реакции

Промена во лабораториските наоди на биохемиските параметри

Во првата недела од терапијата со долутегравир, администриран во комбинација со други антиретровирни лекови, забележано е зголемување на нивото на серумскиот креатинин бил. Зголемувањето на серумскиот креатинин се случил во текот на првите четири недели од терапијата со долутегравир во комбинација со ламивудин и останал стабилен во период од 48 недели. Во комбинирани GEMINI студии, забележана е средна промена во однос на почетната вредност од 10,3 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (опсег: -36,3 $\mu\text{mol} / \text{L}$ до 55,7 $\mu\text{mol} / \text{L}$) после 48 недели од терапијата. Овие промени се поврзани со инхибиторното влијание на долутегравир врз бубрежните тубуларни транспортери на креатинин. Овие промени не се сметаат за клинички релевантни и не одразуваат промена во степенот на гломеруларната филтрација.

Ко-инфекција со Хепатитис В или С

Пациентите кои имале коинфекција со хепатитис В и/или С можеле да се вклучат во фаза III од испитувањата, но само доколку наодите од биохемиските анализи на хепарот на почетокот од испитувањето не биле повеќе од 5 пати над горната граница на нормала (ULN). Свкупно, безбедносниот профил на пациентите ко-инфицирани со хепатитис В и/или С бил сличен на оној забележан кај пациентите кои немале истовремена инфекција со хепатитис В или С, и покрај тоа што од сите групи кои примале терапија,

Збирен извештај за особините на лекот

степенот на отстапување во вредностите на AST и ALT биле повисоки во подгрупата пациенти кои инфицирани со хепатитис В и/или С. На почетокот од терапијата со долутегравир, кај некои пациенти кои инфицирани со хепатитис В и/или С било забележано зголемување на вредностите на биохемиските параметри на хепатот, конзистентни со синдромот на имунолошка реконституција, особено кај оние пациенти кај кои била прекината терапијата против хепатитис В (погледнете во поглавје 4.4).

Метаболички параметри

За време на антиретровирусната терапија може да дојде до зголемување на телесната тежина, како и на нивото на липиди и гликоза во крвта (погледнете во поглавје 4.4).

Остеонекроза

Пријавени се случаи на остеонекроза, особено кај пациенти со општо прифатени фактори на ризик, ХИВ-болест во напредна фаза, или долготрајна изложеност на комбинирана антиретровирусна терапија (CART). Зачестеноста на ваквите случаи е непозната (погледнете во поглавје 4.4).

Синдром на имунолошки одговор

Кај пациентите со HIV инфекција и тешка имунодефициенција во моментот на воведувањето на комбинирана антиретровирусна терапија (CART), може да дојде до појава на инфламаторна реакција на асимптоматските или резидуалните опортунистички инфекции. Исто така, биле пријавени и автоимун заболувања (како на пр. Гравесова болест (Grave's disease) и автоимун хепатитис); меѓутоа, пријавеното време до нивната појавата е варијабилно, па следствено, тие може да се појават дури и после неколку месеци по почетокот на терапијата (погледнете во поглавје 4.4).

Педијатриска популација

Не постојат податоци од клинички испитувања за влијанието на Довато врз педијатриската популација. Индивидуалните компоненти се испитани кај адолесценти (од 12 до 17-годишна возраст).

Врз основа на ограничениот број на расположливи податоци поврзани со долутегравир како единечна активна состојка, или ламивудин како единечна активна состојка, употребувана во комбинација со други антиретровирусни лекови при лекување на адолесценти (од 12 до 17-годишна возраст), не се забележани дополнителни несакани реакции, поразлични од оние забележани кај возрасната популација.

Пријавување на сомнителни несакани реакции

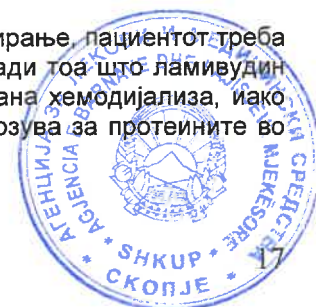
Пријавување за сомневање на несакани реакции по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е особено важно. На овој начин се овозможува континуирано следење на балансот корист/ризик за лекот. Здравствените работници се обврзани да го пријават секое сомневање на несакана реакција преку националниот центар за пријавување на несакани реакции.

"Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>."

4.9. Предозирање

После акутно предозирање со долутегравир или ламивудин, не се забележани специфични симптоми или знаци, поинакви од оние наброени како несакани реакции.

Не постои специфична терапија за предозирање со Довато. Доколку дојде до предозирање, пациентот треба да добие супортативна терапија и по потреба да се воведат соодветен надзор. Поради тоа што ламивудин може да се отстрани со дијализа, предозирањето може да се лекува со континуирана хемодијализа, иако овој процес не е доволно испитан. Со оглед на тоа што долутегравир цврсто се врзува за протеините во плазмата, малку е веројатно дека значително би се елиминирал со дијализа.



Збирен извештај за особините на лекот

5. Фармаколошки податоци

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антивирусни лекови за системска употреба, антивирусни лекови за лекување на HIV инфекција, комбинација. ATC код: J05AR25.

Механизам на дејство

Долутегравири ја инхибираат HIV интегразата со тоа што се врзуваат за активното место на интегразата и го блокираат преносот на нишките од фазата на интеграција на ретровирална Дезоксирибонуклеинска киселина (ДНК), што е клучно за циклусот на репликација на HIV.

Ламивудин, преку активниот метаболит 5'-трифосфат (TP) (аналог на цитидин), инхибира реверзибилна транскриптаза на HIV-1 и HIV-2 преку инкорпорирање на монофосфатната форма во ланецот на вирусната ДНК, што доведува до прекинување на тој ланец. Трифосфатите на ламивудин покажуваат значително помал афинитет за ДНК полимеразата на клетката-домаќин.

Фармакодинамски ефекти

Антивирусно дејство во клеточната култура

Се покажало дека долутегравири и ламивудин ја инхибираат репликацијата на лабораториските примероци и клиничките изолати на HIV во различни типови на клетки, вклучително и трансформирани Т-клеточни линии, клеточни линии настанати од моноцити/макрофаги, како и примарни култури на активирани мононуклеарни клетки на периферната крв (PMBCs) и моноцити/макрофаги. Концентрацијата на активната супстанција потребна да предизвика намалување на вирусната репликација за 50% (IC_{50} – половина од максималната инхибиторна трансформација) варираше во зависност од видот на вирусот и клетката-домаќин.

IC_{50} за долутегравири во различни лабораториски примероци на мононуклеарни клетки на периферна крв (PMBC) изнесувал 0.5 nM, додека при употреба на MT-4 клетки, тој се движел помеѓу 0.7–2 nM. Слични вредности на IC_{50} биле забележани и кај клиничките изолати, без поголема разлика во подтиповите; на панел од 24 изолати на HIV-1 од групите A, B, C, D, E, F и G, како и групата O, средната вредност на IC_{50} изнесувала 0.2nM (во опсег помеѓу 0.02-2.14). Средната вредност на IC_{50} за 3 изолати на HIV-2 изнесувала 0.18nM (во опсег помеѓу 0.09-0.61).

Медијаната или средната вредност на IC_{50} за ламивудин во лабораториските примероци на HIV-1 се движела во опсег од 0.007 до 2.3 μ M. Средната вредност на IC_{50} во лабораториските примероци на HIV-2 (LAV2 и EHO) се движела во опсег од 0.16 до 0.51 μ M за ламивудин. Вредноста на IC_{50} за ламивудин, за HIV-1 подгрупи (A-G) се движеле во опсег од 0.001 до 0.170 μ M, за група O во опсег од 0.030 до 0.160 μ M, и за изолатите на HIV-2 во опсег од 0.002 до 0.120 μ M во мононуклеарните клетки на периферната крв.

Изолатите на HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; и подтипот C или CRF_AC, n=13) од 37 нелекувани пациенти во Африка и Азија биле осетливи на ламивудин (промената на IC_{50} < 3,0 пати). Изолатите од групата O собрани од пациенти кои не биле лекувани со антиретровирусни лекови, се покажале доста осетливи на дејството на ламивудин.

Влијание на човечкиот серум

Кај 100% човечки серум, средната вредност на промена на дејството на долутегравири била 75 пати, што резултирало со вредност IC_{90} прилагоден за протеини од 0.064 μ g/mL. Ламивудин покажува линерна фармакокинетика во целиот опсег на терапевтските дозирања, и во мала мера се врзува за протеините во плазмата (помалку од 36%).

Резистенција

Довато е индициран во отсуство на документирана или суспектна резистентност на класата на инхибитори на интегразата и на ламивудин (погледнете во поглавје 4.1). За информации околу *in vitro* резистенција, како



Збирен извештај за особините на лекот

и вкрстена резистенција на други агенси од интегразата и од групата нуклеозидни инхибитори на реверзната транскриптаза NRTI, погледнете ги Збирните извешати за особините на лекот на долутегравир и ламивудин.

Ниту еден од дванаесетте испитаници во групата долутегравир во комбинација со ламивудин, или деветте испитаници во групата долутегравир во комбинација со тенофовир дизопроксил/емтрицитабин FDC што ги исполниле критериумите за вирусолошко повлекување во 144-та недела од испитувањата GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), не развиле резистенција кон инхибитори на интегразата како резултат на терапијата, ниту резистенција кон групата на нуклеозидни инхибитори на реверзната транскриптаза NRTI.

Кај пациенти кои претходно не биле подложени на терапија и кои примале долутегравир + 2 NRTI-и во Фаза IIb и Фаза III, не бил забележан развој на резистенција кон групата инхибитори на интегразата или кон групата на нуклеозидни инхибитори на реверзната транскриптаза NRTI (n = 1118 следено од 48ма-96та недела).

Влијание на електрокардиограм

Не било забележано значајно влијание на QTc интервалот при употреба на дози на долутегравир кои биле приближно три пати повисоки од клинички препорачаните дози. Со ламивудин не биле извршени слични испитувања.

Клиничка ефикасност и безбедност

Испитаници "наивни" за антиретровирна терапија

Ефикасноста на Довато се темели врз анализи на податоци добиени од 2 идентични 148-неделни, Фаза III, рандомизирани, двојно-слепи, мултицентрични, со две паралелни групи, не-инфериорно контролирани испитувања GEMINI-1 (204861) и GEMINI 2 (205543). Вкупно 1433 HIV-1 заразени возрасни пациенти, кои претходно не примале антиретровирна терапија, добиле терапија за време на испитувањата. На почетокот испитаниците имале плазма вредности добиени со скрининг HIV-1 RNA од 1.000 c/mL до ≤ 500.000 c/mL. Субјектите биле рандомизирани на режим со два лека, долутегравир 50 mg, во комбинација со ламивудин 300 mg еднаш на ден, или долутегравир 50 mg во комбинација со тенофовир-дизопроксил/емтрицитабин 245/200 mg еднаш на ден. Крајниот резултат на примарната ефикасност за секое од испитувањата GEMINI бил процентот на испитаници со плазма вредности HIV-1 RNA <50 копии/mL во 48-та недела ("snapshot algorithm" за ITT-E популацијата). Двојно-слепата терапија продолжила до 96-та недела, проследена со отворена терапија до 148-та недела.

На почетокот, во комбинираната анализа, средната возраст на испитаниците била 33 години, 15% биле жени, 68% биле од белата раса, 9% биле фаза 3 на CDC (AIDS), 20% имале HIV-1 RNA > 100.000 примероци/mL, и 8% имале бројност на CD4+ клетки, помалку од 200 единици на mm^3 ; овие карактеристики беа слични помеѓу студиите и групите за терапија.

Во првичните анализи во 48-та недела, комбинацијата долутегравир и ламивудин не била инфериорна во однос на комбинацијата долутегравир и тенофовир дизопроксил/емтрицитабин FDC во студиите GEMINI-1 и GEMINI-2. Ова било поткрепено од комбинираните анализи, погледнете во Табела 3.

Табела 3 – Вирусолошки одговор на рандомизирано лекување во GEMINI во 48ма недела (Snapshot algorithm)

	GEMINI-1 и GEMINI-2 комбинирани податоци *	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA <50 копии/mL	91%	93%
Разлика во терапијата [†] (95% доверливи интервали на доверба)	-1.7(-4.4, 1.1)	

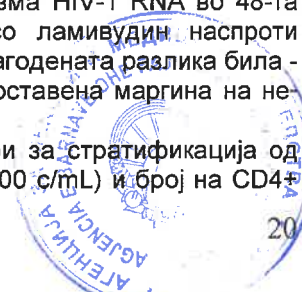


Збирен извештај за особините на лекот

Отсуство на вирусолошки одговор	3%	2%
<u>Причини</u>		
Податоци во период на “прозорец” и ≥ 50 копии/mL	1%	<1%
Прекинато заради недостаток на ефикасност	<1%	<1%
Прекинато од други причини и ≥ 50 копии/mL	<1%	<1%
Промена во ART	<1%	<1%
Не постојат вирусолошки податоци во 48-та недела од периодот на “прозорец”	6%	5%
<u>Причини</u>		
Прекинување на испитувањето поради несакана реакција или смрт	1%	2%
Прекинување на испитувањето поради други причини	4%	3%
Недостасуваат податоци за периодот на “прозорец”, но испитувањето не е прекинато	<1%	0%
HIV-1 RNA < 50 копии/mL според почетните коваријанти		
	n / N (%)	n / N (%)
Почетно плазматско вирусно оптоварување (копии/mL)		
$\leq 100,000$	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
$> 100,000$	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
CD4+ на почетокот на терапијата (клетки/mm³)		
≤ 200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
> 200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
HIV-1 подтип	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
B	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
A	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Други		
Пол		
Машки	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Женски	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Раса		
Бела	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Афро-американска/африканско потекло/ Останати	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* Резултатите од комбинираниите анализи се во согласност со оние на индивидуалните испитувања, за кои била постигната примарната крајна точка (разлика во односот <50 копии/mL плазма HIV-1 RNA во 48-та недела) базирана на “snapshot algorithm” за долутегревир во комбинација со ламивудин наспроти долутегревир во комбинација со тенофовир дизопроксил/емтрицитабин FDC). Прилагодената разлика била -2,6 (95% CI: -6,7; 1,5) за GEMINI-1 и -0,7 (95% CI: -4,3; 2,9) за GEMINI-2 со претпоставена маргина на неинфериорност од 10%.

[†]Врз основа на CMH-стратифицирана анализа прилагодена за следниве фактори за стратификација од почетокот на испитувањето: Плазма на HIV-1 RNA (≤ 100.000 c/mL наспроти > 100.000 c/mL) и број на CD4+



Збирен извештај за особините на лекот

клетки (≤ 200 клетки/ mm^3 наспроти >200 клетки/ mm^3). Комбинираните анализи се исто така стратифицирани од студијата. Проценето со користење на маргина на не-инфериорност од 10%.

N = Број на испитаници во секоја терапевска група.

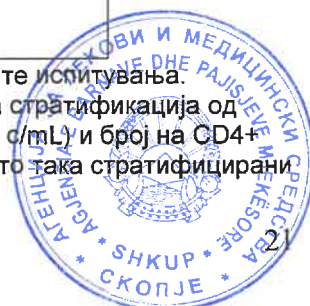
Во период од 96 недели и 144 недели во GEMINI студиите, долната граница на 95% интервалот на доверливост за прилагодена разлика во третманот на процентот на субјекти HIV-1 RNA <50 копии/ml (Snapshot) била поголема од маргината на не-инфериорност од 10%, за индивидуалните студии, како и збирна анализа, погледнете во Табела 4.

Табела 4 Виролошки одговор на рандомизирано лекување во GEMINI во 96-та и 144-та недела (Snapshot algorithm)

	GEMINI-1 и GEMINI-2 комбинирани податоци *			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Week 96		Week 144	
HIV-1 RNA <50 копии/mL	86%	90%	82%	84%
Разлика во терапијата[†] (95% доверливи интервали на доверба)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
<u>Отсуство на виролошки одговор</u>	3%	2%	3%	3%
<u>Причини</u>				
Податоци во период на “прозорец” и ≥ 50 копии/mL				
Прекинуто заради недостаток на ефикасност	$<1\%$	$<1\%$	$<1\%$	$<1\%$
Прекинуто од други причини и ≥ 50 копии/mL	1%	$<1\%$	1%	$<1\%$
Промени во ART	$<1\%$	$<1\%$	$<1\%$	$<1\%$
Не постојат виролошки податоци во 96-та/144-та недела од периодот на “прозорец”	11%	9%	15%	14%
<u>Причини</u>	3%	3%	4%	4%
Прекинување на испитувањето поради несакана реакција или смрт	8%	5%	11%	9%
Прекинување на испитувањето поради други причини	3%	1%	3%	3%
<u>Изгубен за следење</u>	3%	2%	4%	3%
<u>Повлечена согласност</u>	1%	1%	2%	1%
<u>Девијации во протокол</u>	1%	$<1\%$	2%	1%
<u>Одлука на лекар</u>	0%	$<1\%$	$<1\%$	$<1\%$
Недостасуваат податоци за периодот на “прозорец”, но испитувањето не е прекинуто				

* Резултатите од комбинираните анализи се во согласност со оние на индивидуалните испитувања.

[†] Врз основа на CMH-стратифицирана анализа прилагодена за следниве фактори за стратификација од почетокот на испитувањето: Плазма на HIV-1 RNA (≤ 100.000 c/mL наспроти >100.000 c/mL) и број на CD4+ клетки (≤ 200 клетки/ mm^3 наспроти >200 клетки/ mm^3). Комбинираните анализи се исто така стратифицирани од студијата. Проценето со користење на маргина на не-инфериорност од 10%.



Збирен извештај за особините на лекот

N = Број на испитаници во секоја тераписка група.

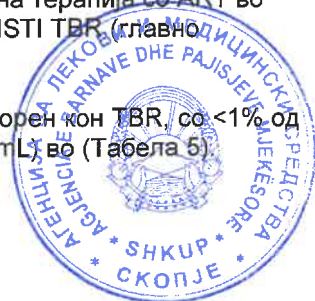
Просечното зголемување на бројот на CD4+ T-клетки биле 302 клетки/mm³ во долутегравир плус ламивудин групата и 300 клетки/mm³ во долутегравир плус тенофовир/емтрицитабин групата, во 144-тата недела.

Виролошки супримирани испитаници

Ефикасноста на долутегравир/ламивудин кај виролошки супримирани испитаници е поддржана со податоци од рандомизирана, отворена (open-label), студија (TANGO [204862]). Вкупно 741 возрасни HIV-1 инфицирани испитаници, без доказ за резистенција кон NRTI или интеграза инхибитор (INSTI) класите и кои биле на стабилен супресивен тенофовир алафенамиде базиран режим (TBR) добиле терапија во студијата. Испитаниците биле рандомизирани во 1:1 сооднос да добиваат долутегравир/ламивудин FDC или да продолжат со TBR до 200 недели. Рандомизацијата била стратифицирана според класа на базичен главен лек (протеаза инхибитор [PI], INSTI, или не-нуклеозиден реверзибилен транскриптаза инхибитор [NNRTI]). Примарната точка на ефикасност била пропорцијата на испитаниците со плазма HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL (отсуство на виролошки одговор) според FDA Snapshot категорија во 48 недела (прилагодена за рандомизиран стратификациски фактор).

На почеток, просечната возраст на испитаници била 39 години, 8% биле жени и 21% не припаѓале на белата раса, 5% биле CDC Класа Ц (AIDS) и 98% испитаници имале почетен број на CD4+ клетки ≥ 200 клетки/mm³; овие карактеристики биле слични помеѓу третираните групи. Испитаниците биле на терапија со ART во просек од околу 3 години пред Ден 1; Околу 80% биле на терапија базирана на INSTI TBR (главно elvitegravir/c) на почетокот.

Во примарните анализи на 48-та недела долутегравир/ламивудин бил не инфериорен кон TBR, со <1% од испитаниците во двете групи, кои искусиле виролошки неуспех (HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL) во (Табела 5).



Збирен извештај за особините на лекот

Табела 5 Виролошки Одговор од Рандомизиран Третман во TANGO во 48та недела (Snapshot алгоритам)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 copies/mL*	93%	93%
Отсуство на виролошки одговор (≥50 copies/mL)**	<1%	<1%
Разлика во третманот [†] (95% confidence intervals)	-0.3 (-1.2, 0.7)	
<u>Причини за отсуство на виролошки одговор:</u>		
Податоци во “window” и ≥50 copies/mL	0%	0%
Исклучени заради недостаток на ефикасност	0%	<1%
Исклучени заради други причини и ≥50 copies/mL	<1%	0%
Промени во ART	0%	0%
Без виролошки податоци во 48 недела “window”	7%	6%
<u>Причини</u>		
Исклучени од студијата заради несакано дејство или смрт	3%	<1%
Исклучени од студијата заради други причини	3%	6%
Недостасуваат податоци за време на “window”, но во студијата	0%	<1%

*Базирано на 8% не-инфериорна маргина, DTG/3TC не е инфериорен на TBR во 48 недела во секундарната анализа (пропорција на испитаници кои постигнуваат <50 copies/mL плазма HIV-1 RNA).

**базирано на 4% не-инфериорна маргина, DTG/3TC не е инфериорен на TBR во 48 недела во примарната анализа (пропорција на испитаници со плазма HIV-1 RNA ≥50 c/mL).

†Базирано на CMH-стратифицирана анализа прилагодена според класата на базичен трет лек (PI, NNRTI, INSTI).

N = Број на испитаници во секоја терапевска група; TBR = tenofovir alafenamide based regimen.

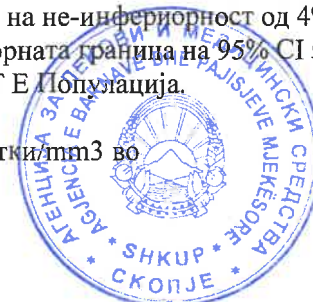
Одговорот на третманот помеѓу групите на третмани во 48та недела биле слични помеѓу стратификациониот фактор, класата на базичен трет лек и помеѓу подгрупите по возраст, пол, раса, првичниот број на CD4+ клетки, CDC HIV фаза на болеста, и земји. Просечната промена од првичниот број на CD4+ клетки во 48 недела бил 22.5 клетки во mm³ кај испитаници кои се префрлени на dolutegravir/lamivudine и 11.0 клетки во mm³ кај испитаници кои останале на TBR.

Во 96-та недела во TANGO студијата, процентот на субјекти со HIV-1 RNA ≥50 c/mL (Snapshot) бил 0,3% и 1,1% во долутегравирил/ламивудин и TBR групите, соодветно. Врз основа на маргината на не-инфериорност од 4%, долутегравирил/ламивудин останал не-инфериорен во однос на TBR, бидејќи горната граница на 95% CI за приспособената разлика во третманот (-2,0%; 0,4%) била помала од 4% за ИТТ Е Популација.

Просечната промена на бројот на CD4+ Т-клетки во 96-та недела бил 61 клетки/mm³ во долутегравирил/ламивудин групата и 45 клетки/mm³ во TBR групата.

Во 144-та недела, процентот на испитаници со HIV-1 RNA ≥50 c/mL (Snapshot) бил 0,3% и 1,3% во долутегравирил/ламивудин и TBR групите, соодветно. Врз основа на маргината на не-инфериорност од 4%, долутегравирил/ламивудин останал не-инфериорен во однос на TBR, бидејќи горната граница на 95% CI за приспособената разлика во третманот (-2,4%, 0,2%) била помала од 4% за ИТТ Е Популација.

Просечната промена на бројот на CD4+ Т-клетки во 144-та недела бил 36 клетки/mm³ во долутегравирил/ламивудин групата и 35 клетки/mm³ во TBR групата.



Збирен извештај за особините на лекот

Педијатриска популација

Ефикасноста на Довато или двојната комбинација на долутегравиr и ламивудин (како единечни ентитети) не е проучена кај деца или адолесценти.

Европската агенција за лекови ја пролонгира обврската за достава на резултатите од студиите со Довато, кај една или повеќе подгрупи на педијатриската популација при третманот на HIV инфекција.

5.2. Фармакокинетски својства

Кога се администрира на гладно, биоеквивалентноста во однос на C_{max} била постигната за долутегравиr, кога Довато се споредува со долутегравиr 50 mg ко-администриран со ламивудин 300 mg. AUC_{0-4} на долутегравиr бил за 16% повисок кај Довато отколку кај долутегравиr од 50 mg ко-администриран со ламивудин од 300 mg. Ова зголемување не се смета за клинички релевантно.

Кога се администрира на гладно, биоеквивалентноста била постигната за AUC на ламивудин, кога Довато се споредува со ламивудин од 300 mg ко-администриран заедно со долутегравиr од 50 mg. C_{max} на ламивудин за Довато бил за 32% повисок од ламивудин од 300 mg ко-администриран со долутегравиr од 50 mg. Повисокиот C_{max} на ламивудин не се смета за клинички релевантен.

Апсорпција

По перорална администрација, долутегравиr и ламивудин се апсорбираат бргу. Апсолутната биорасположливост на долутегравиr не е утврдена. Апсолутната биорасположливост на ламивудин кај возрасни пациенти, администриран перорално, изнесувал 80-85%. За Довато, средното време потребно за постигнување на максимална концентрација во плазмата (t_{max}) изнесувало 2.5 часа за долутегравиr и 1.0 час за ламивудин, кога се дозира на гладно.

Изложеноста на долутегравиr воглавно била слична помеѓу здрави испитаници и испитаници со HIV-1 инфекција. После администрација на долутегравиr во доза од 50 mg еднаш на ден кај возрасни испитаници со HIV-1 инфекција, фармакокинетичките параметри во состојба на динамичка рамнотежа (геометриска средна вредност [%CV] утврдена врз основа на популациската фармакокинетичка анализа, биле $AUC_{(0-24)} = 53.6$ (27) $\mu g \cdot h/mL$, $C_{max} = 3.67$ (20) $\mu g/mL$, и $C_{min} = 1.11$ (46) $\mu g/mL$. После перорална администрација на ламивудин во повеќекратни дози од 300 mg еднаш на ден во период од седум денови, средната вредност (CV) C_{max} во состојба на динамичка рамнотежа била 2,04 $\mu g/mL$ (26%), додека средната вредност (CV) AUC_{24} била 8,87 $\mu g \cdot h/mL$ (21%).

При администрација на една таблета Довато со оброк кој содржи висок процент на маснотии, вредностите на $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} биле зголемени за 33% и 21%, соодветно, а C_{max} на ламивудин намалени за 30% во однос на администрација на Довато на гладно. Храната со висок процент на маснотии немала влијание на $AUC_{(0-\infty)}$ на ламивудин. Овие промени не се сметаат за клинички релевантни. Довато може да се администрира со, или без храна.

Дистрибуција

Видливиот волумен на дистрибуција на долутегравиr (Vd/F) изнесува 17-20 L. Испитувањата на интравенската администрација на ламивудин укажуваат на тоа дека просечниот видлив волумен на дистрибуција изнесува 1.3 L/kg.

Врз основа да податоците *in vitro*, долутегравиr во голем процент (>99%) се врзува за протеините во плазмата кај луѓето. Врзувањето на долутегравиr за протеините во плазмата е независно од концентрациите на долутегравиr. Вкупниот сооднос на концентрација на радиоактивност поврзан со лекот во крвта и плазмата во просек се движи помеѓу 0.441 и 0.535, што укажува на минимална поврзаност на радиоактивноста со компонентите на крвните клетки. Делот од долутегравиr кој останува неврзан во плазмата се зголемува при ниско ниво на серумскиот албумин (<35 g/L), што е забележано кај испитаници со умерено оштетување на хепаталната функција. Ламивудин покажува линеарна фармакокинетика во опсегот

Збирен извештај за особините на лекот

на терапевтски препорачаните дози и во ограничена мера се врзува за протеините во плазмата *in vitro* (<16%-36% до серум албумин).

Долутегравир и ламивудин се присутни во цереброспиналната течност (CSF). Кај 13 испитаници кои претходно не биле на терапија, кои биле лекувани со стабилен режим кој вклучувал долутегравир во комбинација со абакавир/ламивудин, концентрациите на долутегравир во цереброспиналната течност во просек изнесувале 18 ng/mL (во споредба со неврзаните концентрации во плазмата, како и над IC₅₀). Средната вредност на сразмерот на концентрација на ламивудин во цереброспиналната течност и серумот (CSF/серум), 2-4 часови после перорална администрација, изнесувала околу 12%. Вистинскиот опсег на навлегување на ламивудин во централниот нервен систем, како и неговата поврзаност со клиничката ефикасност не се познати.

Долутегравир е присутен и во женскиот и во машкиот генитален тракт. AUC во цервикагиналниот секрет, цервикалното ткиво и вагиналното ткиво изнесувал 6-10% од соодветните вредности во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа. AUC во семето изнесувал 7%, односно 17% во ректалното ткиво од соодветните вредности во плазмата во состојба на динамичка рамнотежа.

Биотрансформација

Долутегравир примарно се метаболизира преку UGT1A1, а во помал дел со посредство на CYP3A компонента (9.7% од вкупната доза администрирана во испитувањата на балансот на материја кај луѓе). Долутегравир е доминантно циркулирачко соединение во плазмата; реналната елиминација на непроменетата активна супстанца е ниска (<1% од дозата). Педесет и три проценти од вкупната перорална доза се излачува во непроменета форма преку фецесот. Не е познато дали се' или само дел од тоа е последица на неапсорбираната активна состојка или на билиарната екскреција на глукуронидатните конјугати, која во луменот на цревата може понатаму да се разградува за да го создаде матичното соединение. Триесет и два процента од вкупната перорална доза се излачува во урината во форма на етер-глукурониди на долутегравир (18.9% од вкупната доза), метаболити добиени по пат на N-деалкилација (3.6% од вкупната доза) и метаболити кои настануваат со оксидација на бензин јаглерод (3.0% од вкупната доза).

Метаболизмот на ламивудин претставува минорен пат на елиминација. Во најголем дел, ламивудин се отстранува по ренален пат, во непроменета форма. Со оглед на тоа што ламивудин се метаболизира во црниот дроб во многу мала мера (5-10%), мала е веројатноста за метаболичка интеракција помеѓу ламивудин и другите лекови.

Интеракција со лекови

In vitro, долутегравир не покажал ниту директна, ниту слаба инхибиција (IC₅₀>50 µM) на цитохром P₄₅₀ ензимите (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, органски анјонски транспортирани полипептиди (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, протеини резистентни на повеќе лекови (MRP)2 или MRP4. *In vitro*, долутегравир не ги индуцирал ензимите CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Врз основа на овие податоци, не се очекува долутегравир да има влијание на фармакокинетиката на лековите кои се супстрати на поголеми ензими или транспортери (погледнете во поглавје 4.5).

In vitro, долутегравир не бил супстрат на човечки OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.

In vitro, ламивудин не ги инхибирал или индуцирал CYP ензимите (како што се CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и не покажал, или покажал слаба инхибиција кон OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp MATE1 или MATE2-K. Затоа, не се очекува ламивудин да влијае врз плазма концентрациите на лековите што се супстрати на овие ензими или транспортери.

Ламивудин не бил сигнификантно метаболизиран од страна на CYP ензимите.

Елиминација



Збирен извештај за особините на лекот

Долутегравир има терминален полу-живот од ~14 часови. Врз основа на фармакокинетичка анализа на дадената популација, видливиот клиренс по перорална употреба (CL/F) кај пациенти со HIV инфекција изнесува приближно 1L/h.

Забележаниот полу-живот на елиминација на ламивудин е 18 до 19 часови. Кај пациенти, кои примале ламивудин во доза од 300 mg еднаш на ден, терминалниот интраклеточен полу-живот на ламивудинтрифосфат (TP) изнесувал 16 до 19 часови. Средната вредност на системскиот клиренс на ламивудин изнесува приближно 0.32 L/h/kg, а во најголем дел се одвива преку бубрежите (>70%) преку органскиот катјонски транспортен систем. Испитувањата вршени кај пациенти со оштетување на бубрежната функција, укажуваат на тоа дека пореметувањето на бубрежната функција влијае на елиминацијата на ламивудин. Потребно е намалување на дозите кај пациенти чија вредност на креатинин клиренс е <30mL/min (погледнете во поглавје 4.2).

Фармакокинетичка / фармакодинамичка поврзаност

Во едно рандомизирано испитување, наменето за иследување на дозните опсези, пациентите заразени со HIV-1 вирусот, а кои биле лекувани со примена на монотерапија со долутегравир (ING111521), на 11-тиот ден од терапијата покажале брзо и дозно-зависно антивирусно дејство, со средно намалување на HIV-1 RNA од 2.5 log₁₀, по примање на доза од 50 mg. Овој антивирусен одговор се одржал 3 до 4 денови по последната доза, кај групата која примала доза од 50 mg.

Посебни популации на пациенти

Деца

Фармакокинетиката на долутегравир кај 10 адолесценти (од 12 до 17-годишна возраст), инфицирани со HIV-1, а кои претходно примале антиретровирусна терапија, покажала дека употребата на долутегравир во дози од 50 mg еднаш дневно, резултирала со изложеност на долутегравир која може да се спореди со онаа забележана кај возрасни пациенти кои примале долутегравир во дози од 50 mg еднаш дневно. Достапни се само ограничени податоци за употреба на дневни дози од 300 mg ламивудин кај адолесценти. Фармакокинетичките параметри се споредливи со оние пријавени кај возрасни пациенти.

Повозрасни пациенти

Популационската фармакокинетичка анализа на долутегравир, која била направена врз основа на податоци добиени од испитување на возрасни пациенти инфицирани со HIV-1, покажала дека возраста немала клинички значајно влијание врз изложеноста на долутегравир.

Фармакокинетичките податоци за употребата на долутегравир и ламивудин кај испитаници над 65-годишна возраст се ограничени.

Оштетување на бубрежната функција

Постојат фармакокинетички податоци за долутегравир и ламивудин, за секој лек посебно.

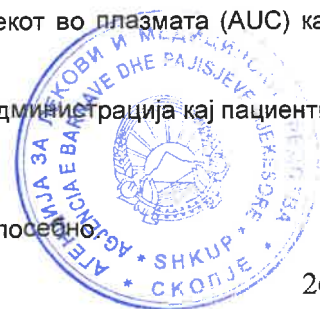
Реналниот клиренс на активните состојки во непроменета форма е минорен пат на елиминација на долутегравир. Испитувањето на фармакокинетиката на долутегравир било извршено кај испитаници со тешко оштетување на бубрежната функција (CL_{cr} < 30mL/min). Не се забележани клинички значителни фармакокинетски разлики помеѓу испитаници со тешко оштетување на бубрежната функција (CL_{cr} < 30mL/min) и соодветни здрави испитаници. Долутегравир не е испитуван кај пациенти на дијализа, но не се очекува разлика во изложеноста.

Испитувањата на ламивудин покажуваат зголемување на концентрациите на лекот во плазмата (AUC) кај пациентите со бубрежна дисфункција поради намалување на клиренсот.

Врз основа на податоците добиени за ламивудин, Довато не се препорачува за администрација кај пациенти чија вредност на креатинин клиренс е <30mL/min.

Нарушување на хепаталната функција

Постојат фармакокинетички податоци за долутегравир и ламивудин, за секој лек посебно.



Збирен извештај за особините на лекот

Долутегравир првенствено се метаболизира и елиминира преку хепарот. Кај 8 испитаници со умерено нарушување на хепаталната функција (Child-Pugh стадиум B), како и кај 8 контролирани, здрави, возрасни испитаници биле администрирани единечни дози од по 50 mg долутегравир. Иако вкупната концентрација на долутегравир во плазмата била слична и кај едната и кај другата група, кај испитаниците со умерено нарушување на хепаталната функција изложеноста на неврзаниот долутегравир бил 1.5 до 2 пати поголема отколку кај здравите испитаници. Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со благо или умерено нарушување на хепаталната функција. Не е испитувано влијанието на тешкото оштетување на хепаталната функција врз фармакокинетиката на долутегравир.

Податоците добиени од испитувањата на пациенти со умерено до тешко нарушување на хепаталната функција покажале дека хепаталната дисфункција нема значително влијание врз фармакокинетиката на ламивудин.

Полиморфизми во ензимите кои ги метаболизира лекот

Не постојат докази дека вообичаените полиморфизми во ензимите кои ги метаболизира лекот ја менуваат фармакокинетиката на долутегравир до клинички значителна мерка. Во една мета-анализа во која се употребувале фармакогеномски примероци добиени од клинички испитувања на здрави испитаници, испитаниците со UGT1A1 (n=7) генотипови и со слаб метаболизам на долутегравир, покажале за 32% понизок клиренс на долутегравир, како и за 46% повисок AUC, во споредба со испитаниците со генотипови поврзани со нормалниот метаболизам преку UGT1A1 (n=41).

Пол

Популациската фармакокинетичка (ПК) анализа со употреба на комбинирани фармакокинетички податоци од клинички студии каде што долутегравир или ламивудин бил администриран кај возрасни пациенти во комбинација со други ARV-и, покажала дека полот нема клинички значајно влијание врз изложеноста на долутегравир или ламивудин. Не постојат докази дека има потреба од прилагодување на дозата на долутегравир или ламивудин врз основа на влијанието на полот врз фармакокинетичките параметри.

Раса

Популациската фармакокинетичка (ПК) анализа со употреба на комбинирани фармакокинетички податоци од клинички студии каде што долутегравир или ламивудин бил администриран кај возрасни пациенти во комбинација со други ARV-и, покажала дека расата нема клинички значајно влијание врз изложеноста на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир после примена на единечна перорална доза кај испитаници со потекло од Јапонија, е слична со параметрите забележани кај пациенти со потекло од западниот дел на Земјата (САД). Не постојат докази дека би било потребно прилагодување на дозата на долутегравир или ламивудин врз основа на влијанието на расата врз фармакокинетичките параметри.

Коинфекција со хепатитис В или С

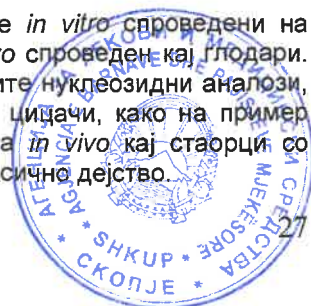
Популациската фармакокинетичка анализа покажала дека коинфекцијата со вирусот хепатитис С нема клинички значајно влијание врз изложеноста на долутегравир. Податоците поврзани со испитаници кои имаат коинфекција со хепатитис В се ограничени (погледнете во поглавјето 4.4).

5.3. Претклинички податоци за безбедност

Нема достапни податоци за влијанието на комбинацијата на долутегравир и ламивудин врз животни.

Канцерогеност и мутагеност

Долутегравир не покажал мутаген или кластроген потенцијал ниту во тестовите *in vitro* спроведени на бактериски и култивирани клетки од цицачи, ниту во микронуклеусниот тест *in vivo* спроведен кај глодари. Ламивудин не покажал мутагеност во бактериските тестирања, но, како и останатите нуклеозидни аналози, инхибираат репликација на клеточната ДНК во тестовите *in vitro* спроведени кај цицачи, како на пример тестирањата на лимфоми кај глувци. Резултатите од два микронуклеусни теста *in vivo* кај стаорци со ламивудин биле негативни. Во испитувањата *in vivo*, ламивудин не покажал генотоксично дејство.



Збирен извештај за особините на лекот

Канцерогениот потенцијал на комбинацијата на долутегравир и ламивудин не е испитуван. Во долгорочните испитувања кај глувци и стаорци, долутегравир не покажал канцерогено дејство. Во долгорочните испитувања на канцерогеноста на пероралните дози кај глувци и стаорци, ламивудин не покажал никаков канцероген потенцијал.

Репродуктивна токсичност

Испитувањата на репродуктивната токсичност кај животни, покажале дека долутегравир и ламивудин поминуваат низ плацентата.

Пероралната администрација на долутегравир кај бремени женки-стаорци во дневни дози до 1000 mg/mg од 6-от до 17-от ден на гестација, не предизвикала токсичност за мајката, развојна токсичност, ниту пак тератогеност (37.2 пати поголема изложеност од клиничката изложеност при администрирање на дози од по 50 mg кај луѓе утврдено врз основа на AUC по единечна доза на гладно). Пероралната администрација на долутегравир кај бремени женки-зајаци во дневни дози до 1000 mg/kg од 6-от до 18-от ден на гестација, не предизвикала развојна токсичност, ниту пак тератогеност (0.55 пати поголема изложеност од клиничката изложеност при администрирање на дози од по 50 mg кај луѓе утврдено врз основа на AUC по единечна доза на гладно). Кај зајациите, токсичноста за мајката (намалено внесување на храна, послабо излучување/изостанок на фецес/урина, супримирано зголемување на телесната тежина) била забележана при администрација на дози од 1000 mg/kg (0.55 пати поголема изложеност од клиничката изложеност при администрирање на дози од по 50 mg кај луѓе утврдено врз основа на AUC по единечна доза на гладно).

Ламивудин не покажал тератогеност во испитувањата кај животни, но имало индикации за пораст на рана смртност на ембрионот кај зајаци при релативно ниско ниво на системска изложеност, споредбено со оние кои се постигнуваат кај луѓето. Слично влијание не било забележано кај стаорците, дури ни при исклучително високо ниво на системска изложеност.

Истражувањата на фертилитетот кај стаорци покажале дека долутегравир и ламивудин не влијаат на плодноста на мажјациите и женките.

Токсичност со повторливи дози

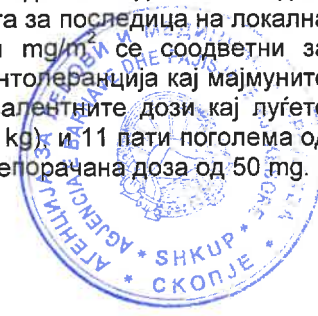
Влијанието на долготрајното, секојдневно лекување со високи дози на долутегравир било оценувано во испитувањата на токсичноста на повторливи перорални дози кај стаорци (до 26-та недела) и кај мајмуни (до 38-та недела). Примарното влијание на долутегравир биле гастроинтестинална интолеранција или иритација кај стаорците и кај мајмуните, при администрација на дози кои предизвикале системска изложеност приближно 28.5 и 1.1 пати поголема изложеност од клиничката изложеност при администрирање на дози од по 50 mg кај луѓе утврдено врз основа на AUC по единечна доза на гладно, соодветно. Со оглед на тоа што гастроинтестиналната (GI) интолеранција се смета за последица на локална администрација на активните состојки, вредностите изразени во mg/kg или mg/m² се соодветни за определување на безбедниот опсег за оваа токсичност. Гастроинтестиналната интолеранција кај мајмуните се појавила после администрирани дози кои биле 30 пати поголеми од еквивалентните дози кај луѓето изразени во mg/kg (определено врз основа на телесна тежина на личноста од 50 kg) и 11 пати поголема од еквивалентните дози кај луѓето изразени во mg/m² за вкупната дневна клинички препорачана доза од 50 mg.

6. Фармацевтски карактеристики

6.1. Листа на ексципиенти

Јадро на таблетата

Микрокристална целулоза
Натриум скроб гликолат
Магнезиум стеарат
Манитол (E421)



Збирен извештај за особините на лекот

Повидон (K29/32)
Натриум стеарил фумарат

Облога врз таблетата

Хипомелоза (E464)
Макрогол
Титан диоксид (E171)

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3. Рок на употреба

3 години

6.4. Посебни услови на чување

За овој лек не се потребни посебни услови на чување.

6.5. Природа и содржина на пакувањето

Непросирно шишенца од бел HDPE (полиетилен со висока густина), затворено со полипропиленски затворац, безбедно за деца, и полиетиленска топлински запечатена фолија. Секое пакување содржи по едно шишенце со 30 филм-обложени таблети.

Повеќекратните пакувања содржат 90 (3 пакувања со по 30 таблети) филм-обложени таблети.

6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранувањето на неупотребените производи

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

Европа Лек Фарма ДООЕЛ, Ул. Јадранска Магистрала бр. 31, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. Број на одобрение за ставање на лекот во промет

11-7588/2 на 26.10.2021

9. Датум на прво решение за ставање на лекот во промет и датум на последното обновено одобрение

11-3417/1 од 30.03.2020

10. Датум на последна ревизија на текстот



