SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovato 50 mg/300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatrium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en 300 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ovale, biconvexe, witte filmomhulde tablet van ongeveer 18,5 x 9,5 mm, voorzien van de inscriptie ‘SV 137’ op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dovato is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen met geen bekende of vermoede resistentie tegen de klasse van de integraseremmers of lamivudine (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dovato dient voorgeschreven te worden door artsen die ervaring hebben in de behandeling van een hiv-infectie.

Dosering

Volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar met een gewicht van ten minste 40 kg).

De aanbevolen dosis Dovato bij volwassenen en jongeren is 50 mg/300 mg (één tablet) eenmaal daags.

Dosisaanpassingen
Een afzonderlijk preparaat dolutegravir is beschikbaar wanneer een dosisaanpassing geïndiceerd is vanwege geneesmiddelinteracties (bijv. rifampicine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid, etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir, zie rubriek 4.4 en 4.5). In deze gevallen dient de arts de afzonderlijke productinformatie voor dolutegravir te raadplegen.

Vergeten doses
Als de patiënt een dosis Dovato vergeet, dient de patiënt Dovato zo snel mogelijk in te nemen, indien de volgende dosis niet binnen 4 uur moet worden ingenomen. Als de volgende dosis binnen 4 uur moet worden ingenomen, dient de patiënt de vergeten dosis niet in te nemen en gewoon verder te gaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Ouderen
Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Dovato bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis
Dovato is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring <30 ml/min (zie rubriek 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. De blootstelling aan lamivudine is echter aanzienlijk verhoogd bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis
Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad A of B). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad C); daarom dient Dovato met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Dovato bij kinderen jonger dan 12 jaar en bij adolescenten die minder dan 40 kg wegen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.
Dovato kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte die substraten zijn van het organische kationtransporteiwit (*organic cation transporter*, OCT) 2, met inbegrip van, maar niet beperkt tot fampridine (ook wel dalfampridine genoemd; zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met dolutegravir en werden gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder ernstige leverreacties. Dovato en andere verdachte geneesmiddelen dienen onmiddellijk te worden stopgezet als klachten en verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige huiduitslag of huiduitslag die gepaard gaat met gestegen leverenzymconcentraties, koorts, algehele malaise, vermoeidheid, pijnlijke spieren of gewrichten, blaren, mondlaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, eosinofilie, angio-oedeem). De klinische status inclusief leveraminotransferasen en bilirubine dient te worden gecontroleerd. Uitstel van het staken van de behandeling met Dovato of andere verdachte middelen na het begin van overgevoeligheid kunnen leiden tot een levensbedreigende allergische reactie.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en met de levensstijl. Voor lipiden en gewicht is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen is.

Leverziekte

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Dovato bevat ook lamivudine, een stof die actief is tegen hepatitis B. Dolutegravir heeft die werking niet. Behandeling met alleen lamivudine wordt meestal niet gezien als een adequate behandeling voor hepatitis B, omdat het risico op de ontwikkeling van hepatitis B-resistentie groot is. Als Dovato wordt gebruikt bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B is om die reden een extra antiviraal middel over het algemeen nodig. De behandelrichtlijnen dienen ter referentie geraadpleegd te worden.

Indien het gebruik van Dovato wordt gestaakt bij patiënten die een co-infectie hebben met hepatitis B, wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie te controleren, omdat het stopzetten van lamivudine kan resulteren in een acute exacerbatie van hepatitis.

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er bewijs is voor een verergering van de leverziekte bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

Immuunreconstitutiesyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy – CART*) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn *Cytomegalovirus*-retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (vaak PCP genoemd). Alle ontstekingssymptomen moeten worden beoordeeld en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze optreden in een setting van immuunreactivering. De gerapporteerde tijd van optreden is echter variabeler en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Verhogingen in leverfunctiewaarden die consistent zijn met het immuunreconstitutiesyndroom werden waargenomen bij een aantal patiënten die ook geïnfecteerd waren met hepatitis B en/of C bij het begin van de behandeling met dolutegravir. Controle van leverwaarden wordt aanbevolen bij patiënten die ook een hepatitis B- en/of C-infectie hebben. (Zie hierboven in deze rubriek bij ‘Leverziekte’ en zie ook rubriek 4.8).

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleoside- en nucleotide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleosideanalogen, zijn gevallen van mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema’s die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Enkele laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleoside- en nucleotide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Osteonecrose

Hoewel de etiologie als multifactorieel (inclusief corticosteroïdgebruik, bisfosfonaten, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hogere *body mass index*) wordt beschouwd, zijn gevallen van osteonecrose gemeld bij patiënten met een gevorderde hiv-aandoening en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen wanneer ze last hebben van pijnlijke gewrichten en gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of moeite met bewegen.

Opportunistische infecties

Patiënten dienen erover te worden geïnformeerd dat dolutegravir, lamivudine of een andere antiretrovirale behandeling de hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties bij een hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom dienen patiënten onder nauwlettende klinische observatie te blijven van artsen met ervaring in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Toediening aan mensen met een matig verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Dovato krijgen, kan sprake zijn van een blootstelling aan lamivudine (AUC) die 1,6 tot 3,3 keer hoger is dan die van patiënten met een creatinineklaring van ≥ 50 ml/min. Er zijn geen veiligheidsgegevens uit gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken waarin Dovato werd vergeleken met de afzonderlijke bestanddelen bij patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die lamivudine in een aangepaste dosis kregen. In de oorspronkelijke registratie-onderzoeken naar lamivudine in combinatie met zidovudine gingen hogere blootstellingen aan lamivudine gepaard met meer meldingen van hematologische toxiciteiten (neutropenie en anemie), hoewel van stopzetting vanwege zowel neutropenie als anemie sprake was bij < 1% van de proefpersonen. Andere bijwerkingen in verband met lamivudine (zoals maag-darmstelsel- en leveraandoeningen) kunnen optreden.

Patiënten met een aanhoudende creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min die Dovato krijgen, moeten worden gecontroleerd op bijwerkingen in verband met lamivudine, en dan met name op hematologische toxiciteiten. Als nieuwe of erger wordende neutropenie of anemie zich ontwikkelt, wordt een dosisaanpassing van lamivudine, volgens de voorschrijfinformatie van lamivudine, geïndiceerd, wat niet kan worden bereikt met Dovato. Dovato dient te worden stopgezet en de afzonderlijke bestanddelen dienen te worden gebruikt om de behandeling samen te stellen.

Geneesmiddelinteracties

De aanbevolen dosis dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid, etravirine (zonder geboosteproteaseremmers), efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir (zie rubriek 4.5).

Dovato mag niet gelijktijdig toegediend worden met antacida die polyvalente kationen bevatten. Het wordt aanbevolen antacida die polyvalente kationen bevatten in te nemen 2 uur na of 6 uur voor Dovato (zie rubriek 4.5).

Wanneer het met voedsel wordt ingenomen, kunnen Dovato en supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten gelijktijdig ingenomen worden. Als Dovato onder nuchtere omstandigheden wordt toegediend, wordt het aanbevolen supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten in te nemen 2 uur na of 6 uur voor Dovato (zie rubriek 4.5).

Metformineconcentraties werden door dolutegravir verhoogd. Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van Dovato met metformine wordt gestart of gestopt (zie rubriek 4.5). Metformine wordt renaal geëlimineerd; het is daarom belangrijk de nierfunctie te controleren wanneer er gelijktijdig met Dovato wordt behandeld. Deze combinatie kan het risico op melkzuur-acidose verhogen bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis (stadium 3a creatinineklaring 45-59 ml/min); een voorzichtige benadering wordt aanbevolen. Verlaging van de metforminedosis moet sterk worden overwogen.

De combinatie van Dovato met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dovato dient niet gebruikt te worden met andere dolutegravir-, lamivudine- of emtricitabine-bevattende geneesmiddelen, behalve wanneer een dosisaanpassing van dolutegravir vanwege geneesmiddelinteracties is geïndiceerd (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Dovato. Dovato bevat dolutegravir en lamivudine, daarom zijn interacties die voor deze middelen afzonderlijk zijn gevonden relevant voor Dovato. Er worden geen klinisch significante geneesmiddelinteracties verwacht tussen dolutegravir en lamivudine.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dolutegravir en lamivudine

Dolutegravir wordt voornamelijk geëlimineerd via metabolisme door uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)1A1. Dolutegravir is ook een substraat van UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP). Gelijktijdige toediening van Dovato en andere geneesmiddelen die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 en/of P-gp remmen, kunnen daarom de plasmaconcentratie dolutegravir verhogen. Geneesmiddelen die deze enzymen of transporteiwitten induceren, kunnen de plasmaconcentratie dolutegravir verlagen en het therapeutische effect van dolutegravir verminderen.

De absorptie van dolutegravir wordt verminderd door bepaalde antacida en supplementen die metalen kationen bevatten (zie tabel 1).

Lamivudine wordt renaal geklaard. Actieve renale uitscheiding van lamivudine in de urine wordt geregeld door OCT2 en multigeneesmiddel- en toxine-extrusietransporteiwitten (MATE1 en MATE2-K). Van trimethoprim (een remmer van deze transporteiwitten) is aangetoond dat het de plasmaconcentraties van lamivudine verhoogt; de resulterende verhoging was echter niet klinisch significant (zie tabel 1). Dolutegravir is een OCT2- en MATE1-remmer; op basis van een kruisstudieanalyse bleken de lamivudineconcentraties met en zonder gelijktijdige toediening van dolutegravir echter vergelijkbaar te zijn, hetgeen aangeeft dat dolutegravir geen relevant effect heeft op de *in-vivo*-blootstelling aan lamivudine. Lamivudine is ook substraat van het hepatische uptaketransporteiwit OCT1. Aangezien eliminatie via de lever een geringe rol speelt bij de klaring van lamivudine, is het onwaarschijnlijk dat geneesmiddelinteracties door de remming van OCT1 klinisch significant zijn.

Hoewel lamivudine *in vitro* een substraat is van BCRP en P-gp, is het, gezien de hoge absolute biologische beschikbaarheid van lamivudine (zie rubriek 5.2), onwaarschijnlijk dat remmers van deze effluxtransporteiwitten een klinisch relevante invloed op de lamivudineconcentraties hebben.

Effect van dolutegravir en lamivudine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In vivo had dolutegravir geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de CYP3A4-activiteit. Op basis van *in-vivo*- en/of *in-vitro*-gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten van ongeacht welk belangrijk enzym of transporteiwit zijn, zoals CYP3A4, CYP2C9 en P-gp (voor meer informatie zie rubriek 5.2).

In vitro remde dolutegravir de renale transporteiwitten OCT2 en MATE1. Een verlaging van de creatinineklaring (10-14%) (secretiefractie is afhankelijk van OCT2- en MATE1-transport) werd *in vivo* waargenomen bij patiënten. *In vivo* kan dolutegravir de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarbij de uitscheiding afhankelijk is van OCT2 en/of MATE1 (bijv. fampridine [ook wel dalfampridine genoemd], metformine) (zie tabel 1 en rubriek 4.3).

In vitro remde dolutegravir de renale uptake van organische aniontransporteiwitten (OAT)1 en OAT3. Op basis van het gebrek aan effect op de *in-vivo*-farmacokinetiek van het OAT-substraat tenofovir is *in vivo* remming van OAT1 onwaarschijnlijk. Remming van OAT3 is *in vivo* niet onderzocht. Dolutegravir zou de plasmaconcentratie kunnen verhogen van geneesmiddelen waarbij de excretie afhankelijk is van OAT3.

In vitro was lamivudine een remmer van OCT1 en OCT2; de klinische gevolgen zijn niet bekend.

Vastgestelde en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan vermeld in tabel 1.

Interactietabel

Interacties tussen dolutegravir, lamivudine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 1 (verhoging wordt aangegeven als "↑", verlaging als "↓", geen verandering als "↔", oppervlak onder de concentratie-versus-tijd-curve als "AUC", waargenomen maximale concentratie als "C_{max}", concentratie aan het eind van het doseringsinterval als "C_T"). De tabel moet niet als volledig worden beschouwd, maar is wel representatief voor de bestudeerde groepen geneesmiddelen.

Tabel 1: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Antiretrovirale geneesmiddelen		
Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers		
Etravirine zonder gebooste proteaseremmers/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% Cτ ↓ 88% Etravirine ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Etravirine zonder gebooste proteaseremmers verlaagde de plasmaconcentratie van dolutegravir. De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags voor patiënten die etravirine gebruiken zonder gebooste proteaseremmers. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat etravirine zonder gebooste proteaseremmer gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Darunavir+ritonavir+etravirine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Efavirenz ↔ (historische controlegroepen) (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat efavirenz gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Nevirapine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (niet onderzocht, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals is gezien bij efavirenz, wordt verwacht als gevolg van inductie)	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met nevirapine. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat nevirapine gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Rilpivirine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% Cτ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)		

Tenofovirdisoproxil Emtricitabine, didanosine, stavudine, tenofoviralafenamide, zidovudine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% Cτ ↓ 8% Tenofovir ↔ Interactie niet onderzocht	Er is geen dosisaanpassing nodig indien Dovato wordt gecombineerd met tenofovir, didanosine, stavudine of zidovudine. Dovato wordt niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met producten die emtricitabine bevatten, omdat zowel lamivudine (in Dovato) als emtricitabine cytidine-analogen zijn (d.w.z. dat er een risico is op intracellulaire interacties), zie rubriek 4.4.
Proteaseremmers		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% Cτ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historische controlegroepen) (remming van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C_{max} ↑ 34% Cτ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% Cτ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met tipranavir/ritonavir. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat tipranavir/ritonavir gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% Cτ ↓ 49% Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir verlaagt dolutegravirconcentraties, maar op basis van beperkte gegevens leidde dit niet tot een verminderde werkzaamheid in fase III-onderzoeken. Er is geen dosisaanpassing nodig.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% Cτ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Andere antivirale werkzame stoffen		
Daclatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir veranderde de plasmaconcentratie van dolutegravir niet in klinisch relevante mate. Dolutegravir veranderde de plasmaconcentratie van daclatasvir niet. Er is geen dosisaanpassing nodig.

Ledipasvir/sofosbuvir/ lamivudine (met abacavir)	Lamivudine ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Sofosbuvir/velpatasvir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Ribavirine	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk.	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Anti-infectiemiddelen		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (cotrimoxazol)/lamivudine (160 mg/800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen/300 mg enkelvoudige dosis)	Lamivudine: AUC ↑ 43% C_{max} ↑ 7% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (remming van organische kationtransporteiwitten)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_{τ} ↓ 72% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat rifampicine gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Rifabutine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_{τ} ↓ 30% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Anticonvulsiva		
Carbamazepine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_{τ} ↓ 73%	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met deze metabole inductoren. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat deze metabole inductoren gelijktijdig worden toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoïne/dolutegravir Oxcarbazepine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (niet onderzocht, afname verwacht vanwege inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht).	
Antihistaminica (histamine H2-receptorantagonisten)		
Ranitidine	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk.	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Cimetidine	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk.	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Cytotoxische middelen		

Cladribine/lamivudine	Interactie niet onderzocht. *In vitro* remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine.	Het gelijktijdige gebruik van Dovato met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Andere middelen		
Sorbitol		
Sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	Enkelvoudige dosis van 300 mg lamivudine drank. Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Vermijd, indien mogelijk, het chronisch gelijktijdig toedienen van Dovato met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1-viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
Kaliumkanaalblokkers		
Fampridine (ook wel dalfampridine genoemd)/dolutegravir	Fampridine ↑	Gelijktijdige toediening van dolutegravir veroorzaakt mogelijk insulten vanwege de toegenomen plasmaconcentratie fampridine door remming van het OCT2-transporteiwit; gelijktijdige toediening is niet onderzocht. Gelijktijdige toediening van fampridine met Dovato is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Antacida en supplementen		
Magnesium/aluminium-bevattende antacida/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (complexe binding aan polyvalente ionen)	Antacida met magnesium/aluminium dienen in tijd goed gescheiden van de toediening van Dovato te worden ingenomen (ten minste 2 uur erna of 6 uur ervoor).
Calciumsupplementen/ dolutegravir (inname op de nuchtere maag)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (complexe binding aan polyvalente ionen)	- Wanneer het met voedsel wordt ingenomen, kunnen Dovato en supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten gelijktijdig ingenomen worden. - Als Dovato op de nuchtere maag wordt ingenomen, dienen zulke supplementen ten minste 2 uur na of 6 uur voor inname van Dovato te worden ingenomen. De vermelde reducties van blootstelling aan dolutegravir werden waargenomen bij inname van dolutegravir en deze supplementen onder nuchtere omstandigheden. Bij voedselinname werden de verandering van blootstelling na gelijktijdige inname met supplementen die calcium of ijzer bevatten, veranderd door het voedseleffect, hetgeen resulteerde in een blootstelling die vergelijkbaar is met hetgeen bereikt wordt wanneer dolutegravir toegediend wordt op de nuchtere maag.
IJzersupplementen/dolutegravir (inname op de nuchtere maag)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (complexe binding aan polyvalente ionen)	
Multivitaminen (met calcium, ijzer en magnesium)/dolutegravir (inname op de nuchtere maag)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (complexe binding aan polyvalente ionen)	
Protonpompremmers		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Corticosteroïden		
Prednison/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 6% C_T ↑ 17%	Er is geen dosisaanpassing nodig.

Antidiabetica		
Metformine/dolutegravir	Metformine ↑ Dolutegravir ↔ Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir eenmaal daags: Metformine AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir tweemaal daags: Metformine AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%	Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van Dovato met metformine wordt gestart of gestopt. Bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen indien het gelijktijdig met Dovato wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op melkzuur-acidose bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis ten gevolge van een verhoogde metformineconcentratie (rubriek 4.4).
Kruidenproducten		
Sint-janskruid/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (niet onderzocht, afname verwacht vanwege enzyminductie van UGT1A1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht).	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sint-janskruid. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat sint-janskruid gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Orale anticonceptiemiddelen		
Ethinylestradiol (EE) en norelgestromine (NGMN)/dolutegravir	Effect van dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% Effect van dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%	Dolutegravir had geen farmacodynamisch effect op luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en progesteron. Er is geen dosisaanpassing van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Dovato.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Dovato kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt indien dit klinisch nodig is.

Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) duidt niet op een misvormend effect of foetale/neonatale toxiciteit in verband met dolutegravir. Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) duidt niet op een misvormend effect of foetale/neonatale toxiciteit van lamivudine.

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 blootgestelde uitkomsten) met betrekking tot het gebruik van deze combinatie tijdens de zwangerschap.

De veiligheid en werkzaamheid van een duale therapie met dolutegravir + lamivudine zijn niet onderzocht tijdens de zwangerschap.

Twee grote surveillanceonderzoeken naar geboorte-uitkomsten (meer dan 14.000 zwangerschapsuitkomsten) in Botswana (Tsepamo) en Eswatini, en andere bronnen, duiden niet op een verhoogd risico op sluitingsdefecten van de neurale buis na blootstelling aan dolutegravir.

De incidentie van sluitingsdefecten van de neurale buis bij de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1.000 levendgeborenen (0,05-0,1%).

Gegevens uit het Tsepamo-onderzoek laten geen significant verschil zien in de prevalentie van sluitingsdefecten van de neurale buis (0,11%) bij zuigelingen van moeders die dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (meer dan 9.400 blootstellingen) ten opzichte van zuigelingen van moeders die een antiretroviraal regime zonder dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (0,11%), of ten opzichte van zuigelingen van moeders zonder hiv (0,07%).

Gegevens uit het Eswatini-onderzoek laten bij zuigelingen van moeders die dolutegravir gebruikten ten tijde van de conceptie (meer dan 4.800 blootstellingen) dezelfde prevalentie van sluitingsdefecten van de neurale buis zien (0,08%) als bij zuigelingen van moeders zonder hiv (0,08%).

Gegevens geanalyseerd uit het antiretrovirale zwangerschapsregister (APR) ten aanzien van meer dan 1000 zwangerschappen, waarbij in het eerste trimester behandeling met dolutegravir plaatsvond en meer dan 1000 zwangerschappen waarbij behandeling met lamivudine in het eerste trimester plaatsvond, duiden niet op een verhoogd risico op ernstige geboorteafwijkingen met dolutegravir of lamivudine ten opzichte van de achtergrondincidentie of vrouwen met hiv. Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid APR gegevens (minder dan 300 blootstellingen in het eerste trimester) met betrekking tot het gebruik van dolutegravir + lamivudine bij zwangere vrouwen.

Bij onderzoek met dolutegravir naar de reproductietoxiciteit bij dieren werden geen ontwikkelingsstoornissen, waaronder sluitingsdefecten van de neurale buis, vastgesteld (zie rubriek 5.3).

Dolutegravir passeert de placenta bij mensen. Bij zwangere vrouwen met hiv was de mediane foetale navelstrengconcentratie van dolutegravir ongeveer 1,3 keer groter vergeleken met de maternale perifere plasmaconcentratie. Het is aangetoond dat lamivudine bij de mens via de placenta wordt overgedragen.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van dolutegravir op pasgeborenen.

In dieronderzoek met lamivudine werd bij konijnen een toename in vroege sterfte van embryo's gezien, maar niet bij ratten (zie rubriek 5.3).

Uit dieronderzoek is gebleken dat lamivudine de cellulaire DNA-replicatie kan remmen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Mitochondriale disfunctie
Van nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in mindere of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij hiv-negatieve baby's die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleosideanalogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Dolutegravir wordt in kleine hoeveelheden in de moedermelk uitgescheiden (een mediane verhouding van dolutegravir in moedermelk versus maternale plasma van 0,033 is aangetoond). Er is onvoldoende informatie over de effecten van dolutegravir op pasgeborenen/zuigelingen.

Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (<4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden.

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met hiv** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van dolutegravir of lamivudine op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van dolutegravir of lamivudine op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dovato heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid en somnolentie is gemeld tijdens behandeling met dolutegravir. Er dient rekening gehouden te worden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Dovato wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn (3%), diarree (2%), misselijkheid (2%) en insomnia (2%).

De ernstigste bijwerking die is gemeld met dolutegravir was een overgevoeligheidsreactie met huiduitslag en ernstige levereffecten (zie rubriek 4.4).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring staan vermeld in tabel 2 per lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Samenvattende tabel van bijwerkingen met Dovato op basis van klinische onderzoeken en postmarketingervaring met Dovato en de afzonderlijke bestanddelen ervan

Frequentie	**Bijwerking**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	
Soms:	neutropenie, anemie, trombocytopenie
Zeer zelden:	zuivere rode bloedcelaplasie
Niet bekend	sideroblastische anemie[1]
Immuunsysteemaandoeningen:	
Soms:	overgevoeligheid (zie rubriek 4.4), immuunreconstitutiesyndroom (zie rubriek 4.4)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	
Zeer zelden:	melkzuur-acidose
Psychische stoornissen:	
Vaak:	depressie, angst, insomnia, abnormale dromen
Soms:	zelfmoordgedachte*, zelfmoordpoging*, paniekaanval *in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte.
Zelden:	gelukte zelfmoord* *in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte.
Zenuwstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	hoofdpijn

Vaak:	duizeligheid, somnolentie
Zeer zelden:	perifere neuropathie, paresthesie
Maagdarmstelselaandoeningen:	
Zeer vaak:	misselijkheid, diarree
Vaak:	braken, flatulentie, abdominale pijn/abdominaal ongemak
Zelden:	pancreatitis
Lever- en galaandoeningen:	
Vaak:	verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT)
Soms:	hepatitis
Zelden:	acuut leverfalen[2], verhoogde bilirubine[3]
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
Vaak:	huiduitslag, pruritus, alopecia
Zelden:	angio-oedeem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
Vaak:	artralgie, spieraandoeningen (waaronder myalgie)
Zelden:	rabdomyolyse
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
Vaak:	vermoeidheid
Onderzoeken:	
Vaak:	verhogingen van creatinefosfokinase (CPK), gewicht verhoogd
Zelden:	verhogingen van amylase

[1] Reversibele sideroblastische anemie is gemeld bij behandelingen die dolutegravir bevatten. De bijdrage van dolutegravir is in deze gevallen onduidelijk.
[2] Deze bijwerking werd bij postmarketingsurveillance geïdentificeerd voor de combinatie van dolutegravir met andere antiretrovirale geneesmiddelen (*antiretrovirals*, ARV's). De frequentiecategorie 'zelden' werd geschat op basis van postmarketingmeldingen.
[3] In combinatie met verhoogde transaminasen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderingen in biochemische laboratoriumwaarden
Dolutegravir is in verband gebracht met verhogingen van serumcreatinine in de eerste week van behandeling wanneer het met andere antiretrovirale geneesmiddelen werd toegediend. Verhogingen van serumcreatinine traden op in de eerste vier weken behandeling met dolutegravir plus lamivudine en bleven stabiel gedurende 48 weken. In de gepoolde GEMINI-onderzoeken werd een gemiddelde verandering vanaf baseline van 10,3 µmol/l (bereik: -36,3 µmol/l tot 55,7 µmol/l) waargenomen na 48 weken behandeling. Deze veranderingen zijn gerelateerd aan het remmende effect van dolutegravir op renale tubulaire transporteiwitten van creatinine. De veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd, omdat ze geen weergave zijn van een verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid.

Co-infectie met hepatitis B of C
In fase III-onderzoeken naar dolutegravir als enkelvoudig middel mochten patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C meedoen op voorwaarde dat de leverfunctiewaarden op baseline niet hoger waren dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN). Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C vergelijkbaar met dat van patiënten zonder een co-infectie met hepatitis B of C, hoewel de percentages ASAT- en ALAT-afwijkingen bij alle behandelgroepen hoger waren in de subgroep met een co-infectie met hepatitis B en/of C. Verhogingen in leverfunctiewaarden die consistent zijn met het immuunreconstitutiesyndroom werden waargenomen bij een aantal proefpersonen die ook geïnfecteerd waren met hepatitis B en/of C bij het begin van de behandeling met dolutegravir, met name bij de patiënten bij wie de anti-hepatitis B-behandeling was gestaakt (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters
Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-aandoening of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Immuunreconstitutiesyndroom
Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie voordoen door asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd. De gerapporteerde tijd van optreden is echter variabeler en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens over de effecten van Dovato bij pediatrische patiënten. Afzonderlijke bestanddelen zijn onderzocht bij jongeren (12-17 jaar).

Op basis van de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens met betrekking tot dolutegravir als enkelvoudig middel of lamivudine als enkelvoudig middel die werden gebruikt met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van jongeren (12-17 jaar), waren er geen bijkomende soorten bijwerkingen naast de bijwerkingen die zijn waargenomen bij volwassen populaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke klachten of verschijnselen vastgesteld na een acute overdosis met dolutegravir of lamivudine, behalve de klachten of verschijnselen die vermeld staan als bijwerkingen.

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Dovato. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunende behandeling ondergaan, met de juiste controle, indien nodig. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan, hoewel dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis. Aangezien dolutegravir zich sterk bindt aan plasma-eiwitten, is het niet waarschijnlijk dat het significant zal worden verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR25.

Werkingsmechanisme

Dolutegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en zo de overdracht te blokkeren van de retrovirale DNA-streng bij integratie in het DNA (desoxyribonucleïnezuur). Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

Lamivudine remt, via de werkzame metaboliet 5'-trifosfaat (TP) (een analoog voor cytidine), de reverse transcriptase van hiv-1 en hiv-2 door incorporatie van de monofosfaatvorm in de virale DNA-keten, wat leidt tot ketenterminatie. Lamivudinetrifosfaat vertoont significant minder affiniteit voor DNA-polymerasen van de gastheercel.

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek
Van dolutegravir en lamivudine is aangetoond dat ze de replicatie van laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv in een aantal celtypen remmen, onder andere in getransformeerde T-cellijnen, van monocyt/macrofaag afgeleide lijnen en primaire kweken van geactiveerde mononucleaire cellen uit perifeer bloed (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC's) en monocyten/macrofagen. De concentratie van de werkzame stof die nodig is om de virale replicatie voor 50% te remmen (IC_{50} - halfmaximale remmende concentratie) varieert afhankelijk van het virustype en

van het type gastheercel.

De IC_{50} voor dolutegravir in verschillende labstrengen met PBMC was 0,5 nM, en met MT-4-cellen varieerde die van 0,7-2 nM. Vergelijkbare IC_{50}'s werden gezien voor klinische isolaten, zonder een belangrijk verschil tussen subtypes; in een panel van 24 hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, E, F en G en groep O was de gemiddelde IC_{50}-waarde 0,2 nM (bereik 0,02-2,14). De gemiddelde IC_{50} voor 3 hiv-2-isolaten was 0,18 nM (bereik 0,09-0,61).

De mediane of de gemiddelde IC_{50}-waarden voor lamivudine tegen laboratoriumstammen van hiv-1 varieerden van 0,007 tot 2,3 μM. De gemiddelde IC_{50} tegen laboratoriumstammen van hiv-2 (LAV2 en EHO) varieerde van 0,16 tot 0,51 μM voor lamivudine. De IC_{50}-waarden van lamivudine tegen hiv-1-subtypen (A-G) varieerden van 0,001 tot 0,170 μM, tegen Groep O van 0,030 tot 0,160 μM en tegen hiv-2-isolaten van 0,002 tot 0,120 μM in mononucleaire cellen uit perifeer bloed.

Hiv-1-isolaten (CRV01_AE, n=12; CRV02_AG, n=12; en Subtype C of CRV_AC, n=13) van 37 onbehandelde patiënten in Afrika en Azië waren gevoelig voor lamivudine (IC_{50}-vouwverandering <3,0). Groep O-isolaten van antiretrovirale-therapienaïeve patiënten die op lamivudineactiviteit werden getest, waren zeer gevoelig.

Effect van menselijk serum
In 100% menselijk serum bedroeg de gemiddelde vouwverschuiving voor de activiteit van dolutegravir 75 keer, resulterend in een voor eiwit aangepaste IC_{90} van 0,064 μg/ml. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutische doseringsgebied en vertoont lage plasma-eiwitbinding (minder dan 36%).

Resistentie

Dovato is geïndiceerd bij afwezigheid van gedocumenteerde of vermoede resistentie tegen de klasse van de integraseremmers en tegen lamivudine (zie rubriek 4.1). Zie de SPC's van dolutegravir en lamivudine voor informatie omtrent *in-vitro*-resistentie en kruisresistentie tegen andere middelen van de integrase- en NRTI-klasse.

Geen van de twaalf proefpersonen in de groep met dolutegravir plus lamivudine of de negen proefpersonen in de groep met dolutegravir plus tenofovirdisoproxil/emtricitabine als vaste dosiscombinatie die voldeden aan de virologische terugtrekcriteria tot en met week 144 in zowel het GEMINI-1-onderzoek (204861) als het GEMINI-2-onderzoek (205543), werden tijdens de behandeling resistent tegen de klasse van de integraseremmers of NRTI-klasse.

Bij eerder onbehandelde patiënten die dolutegravir + 2 NRTI's kregen in fase IIb en fase III, werd geen ontwikkeling van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers of de NRTI-klasse gezien (n=1.118, follow-up van 48-96 weken).

Effecten op het elektrocardiogram

Met doses die de klinische dosis ongeveer driemaal overschreden werden geen relevante effecten gezien van dolutegravir op het QTc-interval. Er werd geen vergelijkbaar onderzoek uitgevoerd met lamivudine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Antiretrovirale-therapienaïeve proefpersonen
De werkzaamheid van Dovato wordt ondersteund door gegevens uit twee identieke 148 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, gecontroleerde, fase III non-inferioriteitsonderzoeken met parallelle groepen, GEMINI-1 (204861) en GEMINI-2 (205543). In totaal werden 1.433 met hiv-1 geïnfecteerde antiretrovirale-therapienaïeve volwassen proefpersonen behandeld in de onderzoeken. Proefpersonen werden geïncludeerd met een hiv-1 RNA in het plasma bij screening van 1.000 kopieën/ml tot ≤500.000 kopieën/ml. Proefpersonen werden gerandomiseerd naar een behandelschema met twee geneesmiddelen bestaande uit dolutegravir 50 mg plus lamivudine 300 mg eenmaal daags of dolutegravir 50 mg plus tenofovirdisoproxil/emtricitabine 245/200 mg eenmaal daags. Het primaire werkzaamheidseindpunt voor elk GEMINI-onderzoek was het percentage proefpersonen met een hiv-1 RNA in het plasma van <50 kopieën/ml in week 48 (Snapshot-algoritme voor de ITT-E-populatie). Dubbelblinde behandeling ging door tot en met week 96, gevolgd door een open-labelbehandeling van maximaal 148 weken.

Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen in de gepoolde analyse 33 jaar, 15% was vrouw, 69% was blank, 9% was CDC-klasse 3 (aids), 20% had een hiv-1 RNA van >100.000 kopieën/ml en 8% had een CD4+-celaantal van minder dan 200 cellen per mm^3; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

In de primaire analyse van week 48 was dolutegravir plus lamivudine non-inferieur aan dolutegravir plus tenofovirdisoproxil/emtricitabine als vaste dosiscombinatie in GEMINI-1- en GEMINI-2-onderzoeken. Dit werd ondersteund door de gepoolde analyse, zie tabel 3.

Tabel 3 Virologische resultaten van de gerandomiseerde behandeling van GEMINI in week 48 (Snapshot-algoritme)

	Gepoolde gegevens uit GEMINI-1 en GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**
HIV-1 RNA <50 kopieën/ml	91%	93%
Behandelverschil† (95%-BI)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Virologische non-respons	3%	2%
Redenen		

Gegevens binnen venster en ≥50 kopieën/ml	1%	<1%
Gestopt vanwege gebrek aan werkzaamheid	<1%	<1%
Gestopt vanwege andere redenen en ≥50 kopieën/ml	<1%	<1%
Verandering in ART	<1%	<1%
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	6%	5%
Redenen		
Gestopt met het onderzoek vanwege bijwerking of overlijden	1%	2%
Gestopt met onderzoek vanwege andere redenen	4%	3%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven	<1%	0%
Hiv-1 RNA <50 kopieën/ml per baseline covariabelen		
	n/N (%)	n/N (%)
Viruslast in plasma op baseline (kopieën/ml) ≤100.000 >100.000	 526 / 576 (91%) 129 / 140 (92%)	 531 / 564 (94%) 138 / 153 (90%)
CD4+ op baseline (cellen/mm^3)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Hiv-1-subtype		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Overig	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Geslacht		
Man	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Vrouw	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Ras		
Blank	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afro-Amerikaans/Afrikaanse afkomst/anders	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* De resultaten van de gepoolde analyse komen overeen met die van afzonderlijke onderzoeken, waarvoor het primaire eindpunt (verschil in proportie <50 kopieën/ml hiv-1 RNA in plasma in week 48 op basis van het Snapshot-algoritme voor dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovirdisoproxil/emtricitabine als vaste dosiscombinatie) werd gehaald. Het aangepaste verschil was -2,6 (95%-BI: -6,7; 1,5) voor GEMINI-1 en -0,7 (95%-BI: -4,3; 2,9) voor GEMINI-2 met een vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitsmarge van 10%.
† Op basis van op CMH gestratificeerde analyse met aanpassing voor de volgende baselinestratificatiefactoren: Hiv-1 RNA in plasma (≤100.000 kopieën/ml vs. >100.000 kopieën/ml) en CD4+-celaantal (≤200 cellen/mm^3 vs. >200 cells/mm^3). Gepoolde analyse ook gestratificeerd op onderzoek. Beoordeeld aan de hand van een niet-inferioriteitsmarge van 10%.
N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep
ART = antiretrovirale therapie, BI = betrouwbaarheidsinterval, DTG + 3TC = dolutegravir + lamivudine, DTG + TDF/FTC = dolutegravir + tenofovirdisoproxilfumaraat/emtricitabine

Na 96 en 144 weken in de GEMINI-onderzoeken was de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval voor het aangepaste behandelverschil van het aandeel proefpersonen met hiv-1 RNA < 50 kopieën (Snapshot) hoger dan de niet-inferioriteitsmarge van -10%, voor de afzonderlijke onderzoeken en voor de gepoolde analyse, zie tabel 4.

Tabel 4 Virologische resultaten van de gerandomiseerde behandeling van GEMINI in week 96 en 144 (Snapshot-algoritme)

	Gepoolde gegevens uit GEMINI-1 en GEMINI-2*			
	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 kopieën/ml	86%	90%	82%	84%
Behandelverschil† (95%-betrouwbaarheidsinterval)	-3,4% (-6,7, 0,0)		-1,8% (-5,8, 2,1)	
Virologische non-respons	3%	2%	3%	3%
Redenen				
Gegevens binnen venster, ≥ 50 kopieën/ml	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Gestopt, gebrek aan werkzaamheid	1%	< 1%	1%	< 1%
Gestopt, andere redenen, ≥ 50 kopieën/ml	< 1%	< 1%	< 1%	2%
Verandering in ART	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Geen virologische gegevens in het venster van 96 weken/144 weken	11%	9%	15%	14%
Redenen				
Gestopt met het onderzoek vanwege bijwerking of overlijden	3%	3%	4%	4%
Gestopt met onderzoek vanwege andere redenen	8%	5%	11%	9%
Niet meer beschikbaar voor follow-up				
Toestemming ingetrokken	3%	1%	3%	3%
Protocolafwijkingen	3%	2%	4%	3%
Beslissing van artsen	1%	1%	2%	1%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven	1%	< 1%	2%	1%
	0%	< 1%	< 1%	< 1%

* De resultaten van de gepoolde analyse komen overeen met die van afzonderlijke onderzoeken.
† Op basis van op CMH gestratificeerde analyse met aanpassing voor de volgende baselinestratificatiefactoren: hiv-1 RNA in plasma (≤ 100.000 kopieën/ml vs. > 100.000 kopieën/ml) en CD4+-celaantal (≤ 200 cellen/mm^3 vs. > 200 cellen/mm^3). Gepoolde analyse ook gestratificeerd op onderzoek. Beoordeeld aan de hand van een niet-inferioriteitsmarge van 10%.
N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep
De gemiddelde toename van het aantal CD4+ T-cellen tot en met week 144 was 302 cellen/mm^3 in de groep met dolutegravir plus lamivudine en 300 cellen/mm^3 in de groep met dolutegravir plus tenofovir/emtricitabine.

Virologisch onderdrukte proefpersonen

De werkzaamheid van dolutegravir/lamivudine bij virologisch onderdrukte proefpersonen wordt ondersteund door gegevens uit een gerandomiseerd, open-labelonderzoek (TANGO [204862]). In totaal werden in de onderzoeken 741 met hiv-1 geïnfecteerde volwassen proefpersonen behandeld bij wie geen bewijs was voor resistentie tegen de klasse van NRTI's of integraseremmers (INSTI's) en die een stabiel onderdrukkende behandeling op basis van tenofoviralafenamide (*tenofovir alafenamide based regimen;* TBR) kregen. Proefpersonen werden gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 naar dolutegravir/lamivudine als vaste dosiscombinatie of het voortzetten van TBR gedurende maximaal 200 weken. De randomisatie werd gestratificeerd op basis van klasse van het belangrijkste middel op baseline (proteaseremmer [PI], INSTI of non-nucleoside reverse transcriptaseremmer [NNRTI]). Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage proefpersonen met een hiv-1 RNA in plasma van ≥ 50 kopieën/ml (virologische non-respons) volgens de Snapshot-categorie van de FDA in week 48 (aangepast op stratificatiefactor bij de randomisatie).

Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen 39 jaar, was 8% vrouw, was 21% niet blank, had 5% CDC-klasse C (aids) en was het aantal CD4+-cellen van 98% van de proefpersonen op baseline ≥ 200 cellen/mm^3; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen. Proefpersonen gebruikten ART gedurende een mediane periode van ongeveer 3 jaar voorafgaand aan dag 1. Ongeveer 80% gebruikte op baseline een TBR op basis van INSTI (voornamelijk elvitegravir/c).

In de primaire analyse na 48 weken was dolutegravir/lamivudine niet-inferieur aan TBR. In beide groepen was bij < 1% van de proefpersonen sprake van virologisch falen (hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml) (tabel 5).

Tabel 5 Virologische resultaten van de gerandomiseerde behandeling van TANGO in week 48 (Snapshot-algoritme)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
Hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml*	93%	93%
Virologische non-respons (≥ 50 kopieën/ml)**	< 1%	< 1%
Behandelverschil† (95%-BI)	-0,3 (-1,2, 0,7)	
Redenen voor virologische non-respons		
Gegevens binnen venster en ≥ 50 kopieën/ml	0%	0%
Gestopt vanwege gebrek aan werkzaamheid	0%	< 1%
Gestopt vanwege andere redenen en ≥ 50 kopieën/ml	< 1%	0%
Verandering in ART	0%	0%
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	7%	6%
Redenen		
Gestopt met het onderzoek vanwege bijwerking of overlijden	3%	< 1%
Gestopt met onderzoek vanwege andere redenen	3%	6%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven	0%	< 1%

*Op basis van een niet-inferioriteitsmarge van 8%, DTG/3TC is niet-inferieur aan TBR in week 48 in de secundaire analyse (percentage proefpersonen dat een hiv-1 RNA in plasma < 50 kopieën/ml bereikt).
**Op basis van een niet-inferioriteitsmarge van 4%, DTG/3TC is niet-inferieur aan TBR in week 48 in de primaire analyse (percentage proefpersonen met hiv-1 RNA ≥ 50 kopieën/ml in plasma).
†Op basis van op CMH gestratificeerde analyse met aanpassing voor de klasse van het derde middel op baseline (PI, NNRTI, INSTI).
N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep; TBR = behandeling op basis van tenofoviralafenamide.

De behandelresultaten van de behandelgroepen in week 48 waren vergelijkbaar voor stratificatiefactor en klasse van het derde middel op baseline en voor de subgroepen per leeftijd, geslacht, ras, CD4+-celaantal op baseline, hiv-ziektestadium volgens CDC en landen. De mediane verandering ten opzichte van baseline in het CD4+-aantal in week 48 was 22,5 cellen per mm^3 bij proefpersonen die overstapten naar dolutegravir/lamivudine en 11,0 cellen per mm^3 bij proefpersonen die TBR bleven gebruiken.

Na 96 weken in het TANGO-onderzoek was het percentage proefpersonen met een hiv-1 RNA van ≥ 50 kopieën/ml (Snapshot) respectievelijk 0,3% en 1,1% in de groep met dolutegravir/lamivudine en de TBR-groep. Op basis van een niet-inferioriteitsmarge van 4% bleef dolutegravir/lamivudine niet-inferieur aan TBR, aangezien de bovengrens van het 95%-BI voor het aangepaste behandelverschil (-2,0%; 0,4%) lager was dan 4% voor de ITT-E-populatie.

De mediane verandering ten opzichte van baseline in het aantal CD4+ T-cellen in week 96 was 61 cellen/mm^3 in de groep met dolutegravir/lamivudine en 45 cellen/mm^3 in de TBR-groep.

Na 144 weken was het percentage proefpersonen met een hiv-1 RNA van ≥ 50 kopieën/ml (Snapshot) respectievelijk 0,3% en 1,3% in de groep met dolutegravir/lamivudine en de TBR-groep. Op basis van een niet-inferioriteitsmarge van 4% bleef dolutegravir/lamivudine niet-inferieur aan TBR, aangezien de bovengrens van het 95%-BI voor het aangepaste behandelverschil (-2,4%; 0,2%) lager was dan 4% voor de ITT-E-populatie.

De mediane verandering ten opzichte van baseline in het aantal CD4+ T-cellen in week 144 was 36 cellen/mm^3 in de groep met dolutegravir/lamivudine en 35 cellen/mm^3 in de TBR-groep.

Pediatrische patiënten
De werkzaamheid van Dovato of de tweevoudige combinatie van dolutegravir plus lamivudine (als enkelvoudige middelen) is niet onderzocht bij kinderen of jongeren.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Dovato in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van een hiv-infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij de vergelijking van Dovato met dolutegravir 50 mg, gelijktijdig toegediend met lamivudine 300 mg, werd de bio-equivalentie met betrekking tot de C_{max} bereikt voor dolutegravir, wanneer het werd toegediend op de nuchtere maag. De AUC_{0-t} van dolutegravir was 16% hoger voor Dovato dan die van dolutegravir 50 mg gelijktijdig toegediend met lamivudine 300 mg. Deze toename wordt niet gezien als klinisch relevant.

Bij de vergelijking van Dovato met lamivudine 300 mg, gelijktijdig toegediend met dolutegravir 50 mg, werd de bio-equivalentie met betrekking tot de C_{max} bereikt voor lamivudine, wanneer het werd toegediend op de nuchtere maag. De C_{max} van lamivudine was 32% hoger voor Dovato dan die van lamivudine 300 mg gelijktijdig toegediend met dolutegravir 50 mg. De hogere C_{max} van lamivudine wordt niet gezien als klinisch relevant.

Absorptie

Dolutegravir en lamivudine worden snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van dolutegravir is niet vastgesteld. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediende lamivudine is ongeveer 80-85% bij volwassenen. Voor Dovato is de mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) 2,5 uur voor dolutegravir en 1,0 uur voor lamivudine, wanneer toegediend onder nuchtere omstandigheden.

Blootstelling aan dolutegravir was doorgaans vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen. Bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassen proefpersonen waren na dolutegravir 50 mg eenmaal daags de *steady-state* farmacokinetische parameters (geometrisch gemiddelde [%CV]) gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg.uur/ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml en C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Na meerdere doses oraal toegediende lamivudine 300 mg eenmaal daags gedurende zeven dagen is de gemiddelde (CV) *steady-state*-C_{max} 2,04 µg/ml (26%) en de gemiddelde (CV) $AUC_{(0-24)}$ 8,87 µg.uur/ml (21%).

Toediening van één tablet Dovato met een maaltijd met een hoog vetgehalte verhoogde de $AUC_{(0-\infty)}$ en C_{max} van dolutegravir met respectievelijk 33% en 21% en verlaagde de C_{max} van lamivudine met 30% in vergelijking met nuchtere omstandigheden. De $AUC_{(0-\infty)}$ van lamivudine werd niet beïnvloed door een maaltijd met een hoog vetgehalte. Deze veranderingen zijn niet klinisch significant. Dovato kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van dolutegravir (Vd/F) is 17-20 l. Uit intraveneuze onderzoeken met lamivudine blijkt dat het gemiddelde schijnbare distributievolume 1,3 l/kg is.

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens bindt dolutegravir zich in hoge mate (>99%) aan humane plasma-eiwitten. De binding van dolutegravir aan plasma-eiwitten is onafhankelijk van de concentratie dolutegravir. De concentratieratio's van geneesmiddelgerelateerde totale bloed- en plasmaradioactiviteit lagen gemiddeld tussen 0,441 en 0,535; dit duidt op de minimale associatie van radioactiviteit met bloedcelbestanddelen. De ongebonden fractie dolutegravir in plasma is verhoogd bij lage serumalbuminespiegels (<35 g/l) zoals is gezien bij proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutische doseringsgebied en vertoont *in vitro* beperkte plasma-eiwitbinding (<16%-36% aan serumalbumine).

Dolutegravir en lamivudine zijn aanwezig in de liquor cerebrospinalis (liquor). Bij 13 therapienaïeve proefpersonen met een stabiel behandelregime van dolutegravir plus abacavir/lamivudine, was de dolutegravirconcentratie in de liquor gemiddeld 18 ng/ml (vergelijkbaar met de ongebonden plasmaconcentratie en hoger dan de IC_{50}). De gemiddelde verhouding liquor/serum-lamivudine-concentratie 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 12%. De werkelijke mate van doordringing in het centraal zenuwstelsel van lamivudine en de relatie met klinische werkzaamheid is onbekend.

Dolutegravir is aanwezig in de vrouwelijke en mannelijke voortplantingskanalen. De AUC in cervicovaginaal vocht, cervicaal weefsel en vaginaal weefsel was 6-10% van die in het overeenkomende plasma bij *steady state*. De AUC in het sperma was 7% en de AUC in het rectale weefsel 17% van die in het overeenkomende plasma bij *steady state*.

Biotransformatie

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd via UGT1A1 met een kleine CYP3A-component (9,7% van de totale dosis die is toegediend in een massabalansonderzoek bij mensen). Dolutegravir is de belangrijkste circulerende stof in het plasma; de renale eliminatie van de onveranderde werkzame stof is laag (<1% van de dosis). Drieënvijftig procent van de totale orale dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de feces. Het is onbekend of dit geheel of gedeeltelijk toe te schrijven is aan niet-geabsorbeerde werkzame stof of uitscheiding via de gal van het glucuronidaatconjugaat, dat verder kan worden afgebroken om in het darmlumen de oorspronkelijke verbinding te vormen. Tweeëndertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, in de vorm van etherglucuronide van dolutegravir (18,9% van de totale dosis), een N-dealkyleringmetaboliet (3,6% van de totale dosis) en een metaboliet die wordt gevormd door oxidatie van het benzyl-koolstof (3,0% van de totale dosis).

Lamivudine wordt in geringe mate gemetaboliseerd. Het wordt voornamelijk geëlimineerd via renale secretie van onveranderd lamivudine. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties met lamivudine is laag, gezien de geringe graad van levermetabolisme (5-10%).

Geneesmiddelinteracties

Dolutegravir toonde *in vitro* geen directe of een zwakke remming (IC_{50}>50 µM) aan van de enzymen cytochroom-P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 of UGT2B7 of de transporteiwitten P-gp, BCRP, BSEP, organisch-aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multigeneesmiddelresistentiegeassocieerd-eiwit (MRP) 2 of MRP4. Dolutegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten van belangrijke enzymen of transporteiwitten zijn (zie rubriek 4.5).

Dolutegravir was *in vitro* geen substraat van menselijk OATP1B1, OATP1B3 of OCT1.

In vitro remde noch induceerde lamivudine CYP-enzymen (zoals CYP3A4, CYP2C9 of CYP2D6) en vertoonde het geen of een zwakke remming van OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 of MATE2-K. Er wordt daarom niet verwacht dat lamivudine de plasmaconcentraties beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporteiwitten zijn.

Lamivudine werd niet significant door CYP-enzymen gemetaboliseerd.

Eliminatie

Dolutegravir heeft een terminale halfwaardetijd van ~14 uur. De schijnbare orale klaring (CL/F) is ongeveer 1 l/u bij met hiv geïnfecteerde patiënten op basis van een farmacokinetische populatieanalyse.

De waargenomen halfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. Voor patiënten die lamivudine 300 mg eenmaal daags krijgen, was de terminale intracellulaire halfwaardetijd van lamivudine-TP 16 tot 19 uur. De gemiddelde systemische klaring van lamivudine is ongeveer 0,32 l/uur/kg, voornamelijk via renale klaring (>70%) via het organisch-kationtransportsysteem. Onderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Dosisvermindering is vereist voor patiënten met een creatinineklaring < 30 ml/min (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In een gerandomiseerd onderzoek naar dosisbereik bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen met monotherapie met dolutegravir (ING111521) werd een snelle en dosisafhankelijke antivirale werking aangetoond, met een gemiddelde afname in hiv-1 RNA van 2,5 $\log_{10}$ op dag 11 voor de dosis van 50 mg. Deze antivirale respons werd gedurende 3 tot 4 dagen na de laatste dosis vastgehouden in de groep met 50 mg.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Kinderen
De farmacokinetiek van dolutegravir bij 10 met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (12-17 jaar), die eerder een antiretrovirale behandeling hadden gekregen, toonde aan dat een dosering van dolutegravir 50 mg eenmaal daags leidde tot een dolutegravirblootstelling die vergelijkbaar was met de blootstelling die werd waargenomen bij volwassenen die dolutegravir 50 mg eenmaal daags kregen.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over jongeren die een dagelijkse dosis van 300 mg lamivudine kregen. De farmacokinetische parameters zijn vergelijkbaar met de parameters die gemeld zijn bij volwassenen.

Ouderen
Farmacokinetische populatieanalyse van dolutegravir met gegevens van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen toonde aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de dolutegravirblootstelling.

De farmacokinetische gegevens voor dolutegravir en lamivudine bij proefpersonen >65 jaar zijn beperkt.

Nierfunctiestoornis
Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor dolutegravir en lamivudine afzonderlijk.

De renale klaring van de onveranderde werkzame stof is een minder belangrijke eliminatieroute voor dolutegravir. Een onderzoek naar de farmacokinetiek van dolutegravir werd uitgevoerd bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr <30 ml/min). Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr <30 ml/min) en gematchte gezonde proefpersonen. Dolutegravir is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd werden, maar er worden geen verschillen in blootstelling verwacht.

Onderzoeken met lamivudine tonen aan dat de plasmaconcentraties (AUC) verhoogd zijn bij patiënten met verminderde nierfunctie, als gevolg van afname van de klaring.

Gebaseerd op de gegevens over lamivudine wordt Dovato niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van < 30 ml/min.

Leverfunctiestoornis
Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor dolutegravir en lamivudine afzonderlijk.

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever. Een enkelvoudige dosis van 50 mg dolutegravir werd toegediend aan 8 proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en aan 8 gematchte gezonde volwassen controlepersonen. Hoewel de totale plasmaconcentratie dolutegravir gelijk was, werd in vergelijking met gezonde controlepersonen een 1,5 tot 2 keer hogere blootstelling aan niet-gebonden dolutegravir waargenomen bij proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Er wordt geen dosisaanpassing nodig geacht bij patiënten met een lichte tot matig ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van dolutegravir is niet onderzocht.

Gegevens verkregen bij patiënten met een matige ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant beïnvloed wordt door een verminderde leverfunctie.

Polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen
Er is geen bewijs dat vaak voorkomende polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen de farmacokinetiek van dolutegravir in een klinisch betekenisvolle mate veranderen. In een meta-analyse met farmacogenomische monsters die verzameld werden tijdens klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen, hadden proefpersonen met UGT1A1-genotypen (n=7) die zorgen voor een slechte metabolisering van dolutegravir een 32% lagere klaring van dolutegravir en een 46% hogere AUC dan proefpersonen met genotypen die geassocieerd worden met een normale metabolisering via UGT1A1 (n=41).

Geslacht
Farmacokinetische populatieanalyses met gepoolde farmacokinetische gegevens uit klinische onderzoeken waarin dolutegravir of lamivudine werd toegediend aan volwassenen in combinatie met andere antiretrovirale middelen toonden geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan dolutegravir of lamivudine. Er is geen bewijs dat een dosisaanpassing van dolutegravir of lamivudine nodig is op basis van de effecten van geslacht op de farmacokinetische parameters.

Ras
Farmacokinetische populatieanalyses met gepoolde farmacokinetische gegevens uit klinische onderzoeken waarin dolutegravir werd toegediend aan volwassenen in combinatie met andere antiretrovirale middelen toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan dolutegravir. De farmacokinetiek van dolutegravir na toediening van een enkelvoudige orale dosis aan Japanse proefpersonen lijkt vergelijkbaar te zijn met de waargenomen parameters bij westerse proefpersonen (uit de VS). Er is geen bewijs dat een dosisaanpassing van dolutegravir of lamivudine nodig is op basis van de effecten van ras op de farmacokinetische parameters.

Co-infectie met hepatitis B of C
Uit farmacokinetische populatieanalyse bleek dat een co-infectie met het hepatitis C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan dolutegravir. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over proefpersonen met een co-infectie met hepatitis B (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van de combinatie van dolutegravir en lamivudine bij dieren.

Carcinogenese en mutagenese

Dolutegravir was niet mutageen of clastogeen bij *in-vitro*-tests in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren. Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen, maar remmen, in overeenstemming met andere nucleosideanalogen, cellulaire DNA-replicatie tijdens *in-vitro*-testen bij zoogdieren, zoals in de muis-lymfoomtest. De resultaten van twee *in-vivo*-micronucleustesten bij ratten met lamivudine waren negatief. Lamivudine heeft geen genotoxische activiteit vertoond in de *in-vivo*-onderzoeken.

De eventuele carcinogeniteit van een combinatie van dolutegravir en lamivudine is niet getest. Dolutegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten. Bij langdurige orale carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten en muizen vertoonde lamivudine geen carcinogeniteit.

Onderzoeken naar reproductietoxicologie

In reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren werd aangetoond dat dolutegravir en lamivudine de placenta passeren.

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere ratten bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag (37,2 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC na een enkelvoudige dosis op de nuchtere maag) van dag 6 tot 17 van de zwangerschap veroorzaakte geen maternale toxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit. De orale toediening van dolutegravir aan zwangere konijnen bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 18 van de zwangerschap veroorzaakte geen ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit (0,55 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC na een enkelvoudige dosis op de nuchtere maag). Bij konijnen werd maternale toxiciteit (verminderde voedselconsumptie, weinig/geen feces/urine, onderdrukte toename van het lichaamsgewicht) waargenomen bij 1.000 mg/kg (0,55 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC na een enkelvoudige dosis op de nuchtere maag).

Lamivudine was niet teratogeen in onderzoeken bij dieren, maar er waren indicaties van een toename van de vroege sterfte van embryo's bij konijnen bij relatief lage systemische blootstellingen vergeleken met die bereikt bij mensen. Een soortgelijk effect werd niet gezien bij ratten, zelfs niet bij zeer hoge systemische blootstelling.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat dolutegravir of lamivudine geen effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses dolutegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (maximaal 26 weken) en apen (maximaal 38 weken). Het primaire effect van dolutegravir bij ratten en apen was gastro-intestinale intolerantie of irritatie bij doses die systemische blootstellingen veroorzaakten van respectievelijk ongeveer 28,5 en 1,1 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, na een enkelvoudige dosis op de nuchtere maag gebaseerd op AUC. Omdat gastro-intestinale intolerantie wordt beschouwd als een gevolg van plaatselijke toediening van de werkzame stof, zijn mg/kg- of mg/m^2-maten geschikte determinanten om de veiligheid voor deze toxiciteit te beschrijven. Gastro-intestinale intolerantie bij apen trad op bij 30 keer de mg/kg-equivalente dosis voor mensen (gebaseerd op een persoon van 50 kg) en 11 keer de mg/m^2-equivalente dosis voor mensen voor een totale klinische dosis van 50 mg per dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
Mannitol (E421)
Povidon (K29/32)
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulling

Hypromellose (E464)
Macrogol
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Flesverpakking

4 jaar.

Blisterverpakking

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flesverpakking

Ondoorschijnende flessen van wit HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) afgesloten met door kinderen moeilijker te openen doppen van polypropyleen met een inductieverzegeling met een bekleding van polyethyleen. Elke verpakking bestaat uit één fles met 30 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen met 90 (3 flesverpakkingen met elk 30) filmomhulde tabletten.

Blisterverpakking

Blisterstripverpakkingen bestaande uit poly(chloortrifluorethyleen) (PCTFE), aan beide zijden gelamineerd met een polyvinylchloride (PVC) folie, verzegeld met een door kinderen moeilijk te openen doordruk aluminiumdekselfolie gebruik makend van een hitteverzegelingslak. Elke blisterverpakking van 30 filmomhulde tabletten bestaat uit 4 blisterstripverpakkingen met 7 filmomhulde tabletten en 1 blisterstripverpakking met 2 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen met 90 (3 blisterverpakkingen met elk 30) filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 juli 2019
Datum van laatste verlenging: 21 maart 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16 oktober 2025 (v17)

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: https://www.ema.europa.eu.