



Dovato
dolutegravir/lamivudina

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE
DEL PRODOTTO



Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Dovato 50 mg/300 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene dolutegravir sodio equivalente a 50 mg di dolutegravir e 300 mg di lamivudina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche. Dovato è indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), negli adulti e negli adolescenti di età superiore a 12 anni, con peso corporeo di almeno 40 kg, con nessuna resistenza nota o sospetta verso la classe degli inibitori dell'integrasi o verso lamivudina (vedere paragrafo 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Dovato deve essere prescritto da un medico con esperienza nella gestione dell'infezione da HIV. **Posologia Adulti e adolescenti (di età superiore a 12 anni con peso corporeo di almeno 40 kg).** Negli adulti e negli adolescenti, la dose raccomandata di Dovato è di una compressa da 50 mg/300 mg, una volta al giorno. **Correzioni della dose** È disponibile una preparazione separata di dolutegravir, nei casi in cui sia indicato un aggiustamento della dose a causa di interazioni farmacologiche (ad es., rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbitale, erba di S. Giovanni, etravirina (senza potenziamento degli inibitori della proteasi), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir, vedere paragrafi 4.4 e 4.5). In questi casi il medico deve fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di dolutegravir come singola entità. **Dosi dimenticate** Se il paziente dimentica di assumere una dose di Dovato, deve prendere Dovato il più presto possibile, ma solo se mancano più di 4 ore per l'assunzione della dose successiva. Se la dose successiva è prevista entro 4 ore, il paziente non deve assumere la dose dimenticata ma semplicemente assumere la dose usuale al momento stabilito. **Anziani** Nei pazienti di 65 anni di età ed oltre, i dati disponibili sull'impiego di Dovato sono limitati. Non è necessario alcun adeguamento della dose (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione renale** L'impiego di Dovato è sconsigliato nei pazienti con una clearance della creatinina <50 mL/min (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione renale lieve non è richiesta alcuna correzione della dose. **Compromissione epatica** Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (grado A o B della classificazione Child-Pugh), non è richiesta alcuna correzione della dose. Non sono disponibili dati nei pazienti con compromissione epatica severa (grado C della classificazione Child-Pugh); pertanto Dovato deve essere usato con cautela in tali pazienti (vedere paragrafo 5.2). **Popolazione pediatrica** Nei bambini di età inferiore a 12 anni o di peso corporeo inferiore a 40 kg, la sicurezza e l'efficacia di Dovato non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Modo di somministrazione** Uso orale. Dovato può essere assunto con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2). **4.3 Controindicazioni.** Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Co-somministrazione con medicinali con ridotte finestre terapeutiche, che sono substrati del trasportatore di cationi organici (OCT) 2, incluso ma non limitato a fampridina (nota anche come dalfampridina; vedere paragrafo 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** **Trasmissione dell'HIV** Sebbene la terapia antiretrovirale abbia dimostrato un'efficace soppressione

virale e quindi una notevole riduzione del rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali. **Reazioni di ipersensibilità** Con dolutegravir sono state osservate reazioni di ipersensibilità caratterizzate da eruzione cutanea, sintomi sistemici, e talvolta, disfunzioni d'organo incluse gravi reazioni epatiche. Dovato e altri medicinali sospetti devono essere interrotti immediatamente qualora si sviluppino segni o sintomi di reazioni da ipersensibilità (che comprendono, ma che non sono limitate a grave eruzione cutanea o eruzione cutanea accompagnata da enzimi epatici aumentati, febbre, malessere generale, stanchezza, dolori muscolari o articolari, vescicole, lesioni orali, congiuntivite, edema facciale, eosinofilia, angioedema). Deve essere monitorato lo stato clinico, comprese aminotransferasi epatiche e bilirubina. Dopo la comparsa dell'ipersensibilità, il ritardo nell'interruzione del trattamento con Dovato o con altri principi attivi sospetti, può dar luogo ad una reazione allergica pericolosa per la vita. **Peso e parametri metabolici** Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali variazioni possono essere in parte correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto dovuto al trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste una forte evidenza che lo correli a un qualunque particolare trattamento. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata. **Malattia epatica** I pazienti con epatite cronica B o C, trattati con una terapia di associazione antiretrovirale, sono considerati ad aumentato rischio di eventi avversi epatici severi e potenzialmente fatali. In caso di terapia antivirale concomitante per l'epatite B o C, si faccia riferimento alle relative informazioni per tali medicinali. Dovato contiene lamivudina, che è attiva contro l'epatite B. Dolutegravir manca di tale attività. La monoterapia con lamivudina non è generalmente considerata un trattamento adeguato contro l'epatite B, poiché il rischio che il virus dell'epatite B sviluppi resistenza, è elevato. In generale, se Dovato è impiegato nei pazienti co-infettati dal virus dell'epatite B, si rende necessario un ulteriore medicinale antivirale. Si prega di fare riferimento alle linee guida per il trattamento. Se Dovato viene interrotto nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, si raccomanda un controllo periodico sia dei test di funzionalità epatica, sia dei marker di replicazione dell'HBV, dal momento che l'interruzione di lamivudina può condurre ad una riacutizzazione dell'epatite. I pazienti con una pre-esistente disfunzione epatica, tra cui l'epatite cronica attiva, durante la terapia antiretrovirale di associazione, presentano una aumentata frequenza di anomalie della funzione epatica e devono essere monitorati secondo le modalità previste. In tali pazienti, qualora si evidenzino un peggioramento della malattia epatica, si deve prendere in considerazione la sospensione o la definitiva interruzione del trattamento. **Sindrome da riattivazione immunitaria** Nei pazienti con infezione da HIV, con deficienza immunitaria severa, al momento dell'istituzione della terapia antiretrovirale di associazione (*combination antiretroviral therapy* -CART), può insorgere una reazione infiammatoria verso patogeni opportunisti asintomatici o residuali e causare condizioni cliniche gravi, o l'aggravamento dei sintomi. Tipicamente, tali reazioni sono state osservate entro le prime settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi importanti sono la retinite da citomegalovirus, le

infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (spesso indicata come PCP). Deve essere valutato qualsiasi sintomo infiammatorio e, se necessario, deve essere iniziato un trattamento adeguato. Sono stati anche osservati disturbi autoimmuni (come il morbo di Graves e l'epatite autoimmune), in un contesto di riattivazione immunitaria; tuttavia, il tempo di insorgenza osservato è più variabile e tali eventi possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. In alcuni pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C, all'inizio della terapia con dolutegravir, è stato osservato un aumento dei valori dei parametri biochimici epatici, coerente con la sindrome da immunoricostruzione. Nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C, si raccomanda il monitoraggio dei parametri biochimici epatici. (Vedere 'Malattia epatica' all'inizio di questo paragrafo e vedere anche paragrafo 4.8). **Disfunzione mitocondriale dopo esposizione in utero** Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici possono influire sulla funzione mitocondriale in maniera variabile, ma più pronunciata con stavudina, didanosina e zidovudina. È stata segnalata disfunzione mitocondriale in neonati HIV negativi esposti, *in utero* e/o dopo la nascita, ad analoghi nucleosidici; questa segnalazione riguardava prevalentemente regimi terapeutici contenenti zidovudina. Le principali reazioni avverse osservate riguardano disturbi ematologici (anemia, neutropenia) e disturbi del metabolismo (iperlattatemia, iperlipasemia). Questi eventi, spesso, sono stati transitori. Raramente, sono stati segnalati disordini neurologici ad insorgenza tardiva (ipertonica, convulsioni, comportamento anormale). Attualmente, non è noto se tali disordini neurologici siano transitori o permanenti. Questi risultati devono essere tenuti in considerazione per qualsiasi bambino esposto, *in utero*, ad analoghi nucleosidici e nucleotidici, che presenti manifestazioni cliniche severe ad eziologia non nota, in particolare manifestazioni neurologiche. Tali risultati non modificano le attuali raccomandazioni nazionali circa l'uso della terapia antiretrovirale nelle donne in gravidanza, al fine di prevenire la trasmissione verticale dell'HIV. **Osteonecrosi** Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, bifosfonati, il consumo di alcol, l'immunosoppressione severa, un più elevato indice di massa corporea), sono stati segnalati casi di osteonecrosi in pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla CART. Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni o difficoltà nel movimento. **Infezioni opportunistiche** I pazienti devono essere informati che dolutegravir, lamivudina o qualsiasi altra terapia antiretrovirale, non guarisce l'infezione da HIV e che essi possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche e altre complicanze dell'infezione da HIV. Pertanto, i pazienti devono rimanere sotto stretta osservazione clinica da parte dei medici esperti nel trattamento di tali patologie associate all'HIV. **Interazioni farmacologiche** La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno, se somministrato insieme a rifampicina, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina, fenobarbital, erba di San Giovanni, etravirina (senza inibitori della proteasi potenziati), efavirenz, nevirapina o tipranavir/ritonavir (vedere paragrafo 4.5). Dovato non deve essere somministrato con antiacidi contenenti cationi polivalenti. Si raccomanda di assumere gli antiacidi contenenti cationi polivalenti 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Dovato (vedere paragrafo 4.5). Se assunto con il cibo, Dovato e integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio, possono essere assunti contemporaneamente. Se Dovato viene somministrato a digiuno, si raccomanda di assumere integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Dovato (vedere paragrafo 4.5). Dolutegravir aumenta le concentrazioni di metformina. Quando si inizia o si interrompe la co-somministrazione di Dovato e metformina, per il mantenimento del controllo della glicemia, si deve considerare una correzione della dose di metformina (vedere paragrafo 4.5). Metformina è eliminata per via renale e, pertanto, quando viene co-somministrata con Dovato, è importante monitorare la funzionalità renale. Questa associazione, nei pazienti con compromissione renale moderata (stadio 3a, *clearance* della creatinina 45–59 mL/min), può aumentare il rischio di acidosi lattica, e

quindi, si raccomanda un approccio prudente. Deve essere fortemente presa in considerazione una riduzione della dose di metformina. L'associazione di Dovato con cladribina è sconsigliata (vedere paragrafo 4.5). Dovato non deve essere assunto con altri medicinali contenenti dolutegravir, lamivudina o emtricitabina, tranne nei casi in cui, a causa di interazioni farmacologiche, è indicata una correzione della dose di dolutegravir (vedere paragrafo 4.5). **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** Con Dovato, non sono stati effettuati studi di interazione farmacologica. Dovato contiene dolutegravir e lamivudina, pertanto, con Dovato, qualunque interazione che sia stata identificata con i singoli medicinali, può verificarsi. Non sono previste interazioni farmacologiche clinicamente significative tra dolutegravir e lamivudina. **Effetto di altri medicinali sulla farmacocinetica di dolutegravir e lamivudina** Dolutegravir è eliminato principalmente attraverso la via metabolica mediata dall'enzima uridina-difosfato glucuronosiltransferasi (UGT)1A1. Dolutegravir è anche un substrato di UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteina-P (P-gp) e la proteina di resistenza del cancro della mammella (*breast cancer resistance protein*-BCRP). La co-somministrazione di Dovato e altri medicinali che inibiscono UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, e/o P-gp può, pertanto, aumentare la concentrazione plasmatica di dolutegravir. I medicinali che inducono questi enzimi o trasportatori possono diminuire le concentrazioni plasmatiche di dolutegravir e ridurre l'effetto. L'assorbimento di dolutegravir è ridotto da alcune sostanze anti-acido contenenti cationi metallici e integratori (vedere Tabella 1). Lamivudina viene eliminata per via renale. La secrezione renale attiva di lamivudina nell'urina avviene attraverso OCT2 e i trasportatori per l'estruzione multifarmaco e di tossine (*multidrug and toxin extrusion transporter*) (MATE1 e MATE2-K). È stato dimostrato che trimetoprim (un inibitore di questi trasportatori) aumenta le concentrazioni plasmatiche di lamivudina, tuttavia l'aumento risultante non è stato clinicamente significativo (vedere Tabella 1). Dolutegravir è un inibitore di OCT2 e MATE1, tuttavia, le concentrazioni di lamivudina erano simili con o senza co-somministrazione di dolutegravir. Questo sulla base dell'analisi di uno studio trasversale che indicava che dolutegravir non ha alcun effetto rilevante sull'esposizione a lamivudina *in vivo*. Lamivudina è anche un substrato del trasportatore della captazione epatica OCT1. Poiché l'eliminazione epatica ha un ruolo minore nella *clearance* di lamivudina, è improbabile che le interazioni farmacologiche dovute all'inibizione di OCT1 abbiano un significato clinico. Sebbene lamivudina sia, *in vitro*, un substrato di BCRP e P-gp, data la sua elevata biodisponibilità assoluta (vedere paragrafo 5.2), è improbabile che gli inibitori di questi trasportatori di efflusso abbiano un impatto clinicamente rilevante sulle concentrazioni di lamivudina. **Effetto di dolutegravir e lamivudina sulla farmacocinetica di altri medicinali** *In vivo*, dolutegravir non ha avuto un effetto su midazolam, un substrato del CYP3A4. Sulla base dei dati, *in vivo* e/o *in vitro*, non si prevede che dolutegravir abbia effetti sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati di qualunque principale enzima o trasportatore come CYP3A4, CYP2C9 e P-gp (per ulteriori informazioni vedere paragrafo 5.2). *In vitro*, dolutegravir ha inibito i trasportatori renali OCT2 e MATE1. *In vivo*, è stata osservata nei pazienti una diminuzione del 10-14% della *clearance* della creatinina (la frazione secreta dipende dal trasporto di OCT2 e MATE-1). *In vivo*, dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali per i quali l'escrezione è dipendente da OCT2 e/o MATE-1 [ad es., fampridina (nota anche come dalfampridina), metformina] (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.3). *In vitro*, dolutegravir ha inibito i trasportatori della captazione renale degli anioni organici (OAT)1 e OAT3. Sulla base della mancanza di effetto sulla farmacocinetica, *in vivo*, del substrato di OAT tenofovir, è improbabile l'inibizione, *in vivo*, di OAT1. L'inibizione di OAT3, *in vivo*, non è stata studiata. Dolutegravir può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali la cui escrezione è dipendente da OAT3. *In vitro*, lamivudina è stata un inibitore di OCT1 e OCT2; le conseguenze cliniche non sono note. Nella Tabella 1, sono elencate le interazioni note e teoriche con medicinali selezionati, antiretrovirali e non antiretrovirali. **Popolazione pediatrica** Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento. Donne in età**

Tabella delle interazioni

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

Tabella 1 Interazioni farmacologiche

Medicinali per aree terapeutiche	Interazione-variazione della media geometrica (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Medicinali antiretrovirali		
<i>Inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa</i>		
Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirina ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Etravirina senza inibitori della proteasi potenziati, diminuisce la concentrazione plasmatica di dolutegravir. La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg, due volte al giorno, per i pazienti che assumono etravirina senza inibitori della proteasi potenziati. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con etravirina senza inibitore della proteasi potenziato, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Lopinavir+ritonavir+ etravirina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Darunavir+ ritonavir+ etravirina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirina ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (controlli storici) (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir, quando co-somministrato con efavirenz, è di 50 mg due volte al giorno. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con efavirenz, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Nevirapina/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (non studiata, a causa dell'induzione è attesa una riduzione nell'esposizione simile a quella osservata con efavirenz)	La dose raccomandata di dolutegravir, quando co-somministrato con nevirapina, è di 50 mg due volte al giorno. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con nevirapina, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Rilpivirina/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirina ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.

<i>Inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI)</i>		
Tenofovir disoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Quando Dovato è somministrato in associazione con tenofovir, didanosina, stavudina o zidovudina, non è necessaria alcuna correzione della dose.
Emtricitabina, didanosina, stavudina, tenofovir alafenamide, zidovudina	Interazione non studiata	Dovato è sconsigliato per l'uso in associazione con medicinali contenenti emtricitabina, poichè sia lamivudina (contenuta in Dovato), che emtricitabina, sono analoghi della citidina (ossia vi è un rischio di interazione intracellulare, vedere paragrafo 4.4).
<i>Inibitori della proteasi</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (controlli storici) (inibizione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Atazanavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Tipranavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir, quando co-somministrato con tipranavir/ritonavir, è di 50 mg due volte al giorno. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione con tipranavir/ritonavir, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Fosamprenavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir diminuiscono le concentrazioni di dolutegravir, ma sulla base di dati limitati, ottenuti da studi di Fase III, ciò non ha provocato una diminuzione dell'efficacia. Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Lopinavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Darunavir + ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Altri principi attivi antivirali		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir non ha modificato la concentrazione plasmatica di dolutegravir in misura clinicamente rilevante. Dolutegravir non ha modificato la concentrazione plasmatica di daclatasvir. Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudina (con abacavir)	Lamivudina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.

Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Ribavirina	Interazione non studiata. È improbabile una interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Medicinali anti-infettivi		
Trimetoprim/ sulfametossazolo (Cotrimossazolo)/ Lamivudina (160 mg/800 mg una volta al giorno per 5 giorni/300 mg singola dose)	Lamivudina: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametossazolo: AUC ↔ (inibizione dei trasportatori dei cationi organici)	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Antimicobatterici		
Rifampicina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno, quando co-somministrato con rifampicina. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione di rifampicina, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Rifabutina/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Anticonvulsivanti		
Carbamazepina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	La dose raccomandata di dolutegravir è di 50 mg due volte al giorno, quando co-somministrato con questi induttori metabolici. Poiché Dovato è una compressa a dose fissa, per la durata della co-somministrazione <i>continua →</i>
Fenobarbital/ Dolutegravir Fenitoina/Dolutegravir Oxcarbazepina/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Non studiata, diminuzione attesa a causa dell'induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A, è attesa una simile riduzione dell'esposizione così come osservata con carbamazepina).	con questi induttori metabolici, deve essere somministrata un'altra compressa da 50 mg di dolutegravir, circa 12 ore dopo Dovato (per questa correzione della dose è disponibile una formulazione separata di dolutegravir, vedere paragrafo 4.2).
Antistaminici (antagonisti dei recettori H2 dell'istamina)		
Ranitidina	Interazione non studiata. È improbabile una interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Cimetidina	Interazione non studiata. È improbabile una interazione clinicamente significativa.	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
Citotossici		
Cladribina/Lamivudina	Interazione non studiata. <i>In vitro</i> , lamivudina inibisce la fosforilazione intracellulare di cladribina, portando, in caso di associazione in ambito clinico, ad un potenziale rischio di perdita di efficacia di cladribina. Alcune evidenze cliniche supportano anche una possibile interazione tra lamivudina e cladribina.	È sconsigliato l'uso concomitante di Dovato con cladribina (vedere paragrafo 4.4).

Varie		
<i>Sorbitolo</i>		
Sorbitolo soluzione (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/ Lamivudina	300 mg soluzione orale, singola dose di lamivudina Lamivudina: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Se possibile, evitare la co-somministrazione cronica di Dovato con medicinali contenenti sorbitolo o altri poli-alcoli ad azione osmotica o alcoli monosaccaridici (ad es., xilitolo, mannitolo, lattitolo, maltitolo). Prendere in considerazione un monitoraggio più frequente della carica virale dell'HIV-1 qualora la co-somministrazione cronica non possa essere evitata.
<i>Bloccanti del canale del potassio</i>		
Fampridina (nota anche come dalfampridina)/ Dolutegravir	Fampridina ↑	La co-somministrazione di dolutegravir può potenzialmente provocare crisi epilettiche a causa dell'aumento della concentrazione plasmatica di fampridina mediante l'inibizione del trasportatore OCT2; la co-somministrazione non è stata studiata. La co-somministrazione di fampridina con Dovato è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<i>Antiacidi ed integratori</i>		
Antiacidi contenenti magnesio/alluminio/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Antiacidi contenenti magnesio/alluminio devono essere somministrati ben separati nel tempo dalla somministrazione di Dovato (minimo 2 ore dopo o 6 ore prima).
Integratori di calcio/ Dolutegravir (assunzione a digiuno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	- Dovato e integratori o multivitaminici contenenti calcio, ferro o magnesio, possono essere assunti contemporaneamente, se assunti con il cibo. - Se Dovato viene assunto a digiuno, tali integratori devono essere assunti minimo 2 ore dopo o 6 ore prima dell'assunzione di Dovato.
Integratori a base di ferro/Dolutegravir (assunzione a digiuno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	Le riduzioni dell'esposizione a dolutegravir riportate sono state osservate con l'assunzione di dolutegravir e questi integratori in condizioni di digiuno. A stomaco pieno, i cambiamenti dell'esposizione, dopo l'assunzione con integratori di calcio o di ferro, erano modificati dalla presenza del cibo, dando così luogo ad un'esposizione simile a quella ottenuta con dolutegravir somministrato a digiuno.
Multivitaminici (contenenti calcio, ferro e magnesio) / Dolutegravir (assunzione a digiuno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (complesso che si lega agli ioni polivalenti)	
<i>Inibitori di pompa protonica</i>		
Omeprazolo	Dolutegravir ↔	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
<i>Corticosteroidi</i>		
Prednisone/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Non è necessaria alcuna correzione della dose.
<i>Antidiabetici</i>		
Metformina/ Dolutegravir	Metformina ↑ Dolutegravir ↔ Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg una volta al giorno: Metformina AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Quando co-somministrata con dolutegravir 50 mg due volte al giorno: Metformina AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	Quando si inizia o si interrompe la somministrazione concomitante di Dovato con metformina, al fine di mantenere il controllo della glicemia, si deve considerare una correzione della dose di metformina. Nei pazienti con moderata compromissione renale, si deve considerare una correzione della dose di metformina, quando co-somministrata con Dovato, a causa dell'aumentato rischio di acidosi lattica nei pazienti con moderata compromissione renale originata dall'aumentata concentrazione di metformina (vedere paragrafo 4.4).

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

fertile Le donne in età fertile devono essere consigliate sul potenziale rischio di difetti del tubo neurale con dolutegravir (un componente di Dovato, vedere di seguito), tenendo anche in considerazione misure contraccettive efficaci. Se una donna pianifica una gravidanza, i benefici e i rischi di continuare il trattamento con Dovato devono essere discussi con la paziente. **Gravidanza** La sicurezza e l'efficacia di un regime con due farmaci non è stato studiato in gravidanza. L'esperienza umana proveniente da uno studio di sorveglianza sugli esiti alla nascita condotto in Botswana mostra un lieve aumento dei difetti del tubo neurale; 7 casi su 3.591 parti (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) in madri trattate con regimi contenenti dolutegravir al momento del concepimento rispetto a 21 casi su 19.361 parti (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) in donne esposte a regimi non contenenti dolutegravir al momento del concepimento. Nella popolazione generale, l'incidenza di difetti del tubo neurale varia da 0,5-1 caso ogni 1000 nati vivi (0,05-0,1%). La maggior parte dei difetti del tubo neurale si verifica entro le prime 4 settimane di sviluppo embrionale dopo il concepimento (circa 6 settimane dopo l'ultimo ciclo mestruale). Se una gravidanza è confermata nel primo trimestre mentre viene assunto Dovato, si devono discutere con la paziente i benefici e i rischi di continuare Dovato rispetto al passaggio ad un altro regime antiretrovirale tenendo conto dell'età gestazionale e del periodo di tempo critico dello sviluppo di difetti del tubo neurale. I dati analizzati dal Registro delle Gravidanze degli Antiretrovirali (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) non indicano un aumento del rischio di gravi difetti alla nascita in oltre 600 donne esposte a dolutegravir durante la gravidanza, ma sono al momento insufficienti per valutare il rischio di difetti del tubo neurale. In studi di tossicologia riproduttiva animale con dolutegravir, non sono stati identificati esiti avversi nello sviluppo, compresi i difetti del tubo neurale (vedere paragrafo 5.3). È stato dimostrato che negli animali dolutegravir attraversa la placenta. Più di 1000 esiti da esposizione a dolutegravir durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza non hanno mostrato alcuna evidenza di aumento del rischio di tossicità fetale/neonatale. Dovato può essere usato durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza quando il beneficio atteso giustifica il rischio potenziale per il feto. Una grande quantità di dati sull'uso di lamivudina nelle donne in gravidanza (più di 5200 esiti dal primo trimestre), indicano che non vi è alcuna tossicità malformativa. Studi sugli animali hanno evidenziato che lamivudina può inibire la replicazione del DNA cellulare (vedere paragrafo 5.3). La rilevanza clinica di queste osservazioni è sconosciuta. **Disfunzione mitocondriale** Gli analoghi nucleosidici e nucleotidici, sia *in vivo* che *in vitro*, hanno dimostrato di causare danno mitocondriale di grado variabile. Sono stati segnalati casi di disfunzione mitocondriale in neonati HIV-nega-

tivi esposti agli analoghi nucleosidici *in utero* e/o dopo la nascita (vedere paragrafo 4.4). **Allattamento** Dolutegravir viene escreto nel latte materno in piccole quantità. Non ci sono informazioni sufficienti sugli effetti di dolutegravir nei neonati/bambini piccoli. Sulla base di più di 200 coppie madre/figlio in trattamento per l'HIV, nei lattanti allattati al seno da madri in trattamento per l'HIV, le concentrazioni sieriche di lamivudina sono risultate molto basse (meno del 4% delle concentrazioni sieriche materne) e, progressivamente, diminuiscono a livelli non rilevabili quando i lattanti allattati al seno raggiungono le 24 settimane di età. Non esistono dati disponibili sulla sicurezza di lamivudina quando somministrata a bambini di età inferiore a tre mesi. Si raccomanda che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro bambini in nessuna circostanza, al fine di evitare la trasmissione dell'HIV. **Fertilità** Non vi sono dati sugli effetti di dolutegravir o lamivudina sulla fertilità umana femminile o maschile. Gli studi sugli animali non indicano effetti di dolutegravir o lamivudina sulla fertilità maschile o femminile (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Dovato ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e usare macchinari. I pazienti devono essere informati che sono stati segnalati capogiri e sonnolenza durante il trattamento con dolutegravir. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di Dovato devono essere tenuti in considerazione quando si considera la capacità del paziente di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza** Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state cefalea (3%), diarrea (2%), nausea (2%) e insonnia (2%). La reazione avversa più grave riportata con dolutegravir è stata una reazione di ipersensibilità che comprendeva eruzione cutanea ed effetti epatici gravi (vedere paragrafo 4.4). **Descrizione delle reazioni avverse selezionate** **Variazioni dei parametri biochimici di laboratorio** Dolutegravir è stato associato ad un aumento di creatinina sierica, che si verifica nella prima settimana di trattamento, quando somministrato con altri medicinali antiretrovirali. Si sono verificati aumenti di creatinina sierica entro le prime quattro settimane di trattamento con dolutegravir più lamivudina e sono rimasti stabili per tutte le 48 settimane di trattamento. Negli studi aggregati GEMINI, è stato osservato un cambiamento medio dal valore basale di 10,3 µmol/L (intervallo: da -36,3 µmol/L a 55,7 µmol/L), dopo 48 settimane di trattamento. Tali cambiamenti sono correlati all'effetto inibitorio di dolutegravir sui trasportatori tubulari renali della creatinina. I cambiamenti non sono considerati rilevanti dal punto di vista clinico e non riflettono una modifica nella velocità di filtrazione glomerulare.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse provenienti dallo studio clinico e dall'esperienza successiva all'immissione in commercio, sono elencate in Tabella 2, sulla base della Classificazione per Sistemi e Organi e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (non può essere stimata dai dati disponibili).

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

Frequenza	Reazione avversa
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico:</i>	
Non comune:	neutropenia, anemia, trombocitopenia
Molto raro:	aplasia specifica della serie rossa
<i>Disturbi del sistema immunitario:</i>	
Non comune:	ipersensibilità (vedere paragrafo 4.4), sindrome da immunoricostruzione (vedere paragrafo 4.4)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione:</i>	
Molto raro:	acidosi lattica
<i>Disturbi psichiatrici:</i>	
Comune:	depressione, ansia, insonnia, sogni anormali
Non comune:	idea suicida*, tentato suicidio* *in particolare nei pazienti con una anamnesi di depressione o malattie psichiatriche.
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiri, sonnolenza
Molto raro:	neuropatia periferica, parestesia
<i>Patologie gastrointestinali:</i>	
Molto comune:	nausea, diarrea
Comune:	vomito, flatulenza, dolore/fastidio addominale
Raro:	pancreatite
<i>Patologie epatobiliari:</i>	
Non comune:	epatite
Raro:	insufficienza epatica acuta ¹
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune:	eruzione cutanea, prurito, alopecia
Raro:	angioedema
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:</i>	
Comune:	artralgia, patologie muscolari (inclusa mialgia)
Raro:	rabdomiolisi
<i>Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione:</i>	
Comune:	stanchezza
<i>Esami diagnostici:</i>	
Comune:	aumenti della creatinfosfochinasi (CPK) aumenti di alanina aminotransferasi (ALT) e/o aspartato aminotransferasi (AST)
Raro:	aumenti dell'amilasi

¹ Questa reazione avversa è stata identificata per dolutegravir, in associazione con altri antiretrovirali, durante la sorveglianza successiva all'immissione in commercio. La categoria di frequenza 'raro' è stata stimata sulla base di segnalazioni successive all'immissione in commercio.

Co-infezione con il virus dell'epatite B o C Negli studi di Fase III con dolutegravir quale singolo componente, è stato consentito l'arruolamento di pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C, a condizione che i valori dei parametri biochimici epatici non eccedessero, al basale, di 5 volte il limite superiore della norma (ULN). Complessivamente, il profilo di sicurezza nei pazienti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C è risultato simile a quello osservato nei pazienti senza infezione concomitante da virus dell'epatite B o C, sebbene, per tutti i gruppi di trattamento, le frequenze delle anomalie delle ALT e AST fossero maggiori nel sottogruppo con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C. All'inizio della terapia con dolutegravir, in alcuni soggetti con infezione concomitante da virus dell'epatite B e/o C sono stati osservati innalzamenti dei valori dei parametri biochimici epatici coerenti con la sindrome da immunoricostruzione, in particolare in quelli per i quali era stata interrotta la terapia anti-epatite B (vedere paragrafo 4.4).

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

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

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

Popolazione pediatrica Non ci sono dati provenienti da studi clinici circa gli effetti di Dovato sulla popolazione pediatrica. I singoli componenti sono stati studiati negli adolescenti (da 12 a 17 anni). Sulla base dei dati limitati disponibili con dolutegravir come singolo componente o lamivudina come singolo componente, usati in associazione agli altri medicinali antiretrovirali per trattare gli adolescenti (da 12 a 17 anni), non vi sono stati ulteriori tipi di reazioni avverse oltre a quelle osservate nella popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Gruppo farmacoterapeutico: antivirali per uso sistemico, antivirali per il trattamento dell'infezione da HIV, associazioni. Codice ATC: J05AR25. **Meccanismo d'azione** Dolutegravir inibisce l'integrasi dell'HIV attraverso il legame con il sito attivo dell'integrasi e bloccando la fase di *strand transfer* dell'integrazione dell'acido desossiribonucleico (DNA) retrovirale che è essenziale per il ciclo di replicazione dell'HIV. Lamivudina, attraverso il suo metabolita attivo 5'-trifosfato (TP) (un analogo della citidina), inibisce la trascrittasi inversa dell'HIV-1 e dell'HIV-2 attraverso l'incorporazione della forma monofosfato nella catena del DNA virale, con conseguente terminazione della catena. Lamivudina trifosfato mostra un'affinità significativamente minore per le polimerasi del DNA delle cellule ospiti. **Effetti farmacodinamici** *Attività antivirale in coltura cellu-*

lare Dolutegravir e lamivudina hanno mostrato di inibire la replicazione dei ceppi di laboratorio e degli isolati clinici del virus HIV in un numero di tipi cellulari, incluse le linee di cellule T trasformate, linee cellulari derivanti da monociti/macrofagi e colture primarie di cellule mononucleate attivate del sangue periferico (*peripheral blood mononuclear cells* - PBMC) e monociti/macrofagi. La concentrazione di principio attivo necessaria per avere un effetto del 50% sulla replicazione virale (IC_{50} - *half maximal inhibitory concentration* - concentrazione inibente il 50%) variava a seconda del tipo di virus e della cellula ospite. Nei vari ceppi di laboratorio, utilizzando PBMC, l' IC_{50} per dolutegravir è stata 0,5 nM, mentre, quando venivano impiegate cellule MT-4 variava da 0,7 a 2 nM. Si sono osservati simili valori di IC_{50} per gli isolati clinici senza alcuna grande differenza tra i sottotipi; nel gruppo di 24 isolati dell'HIV-1 dei sottotipi (*clades*) A, B, C, D, E, F, G e il gruppo O, il valore medio di IC_{50} è stato di 0,2 nM (intervallo 0,02-2,14). Il valore medio di IC_{50} per 3 isolati dell'HIV-2 è stato di 0,18 nM (intervallo 0,09-0,61). Per lamivudina contro ceppi di laboratorio di HIV-1, la mediana o la media dei valori di IC_{50} variava da 0,007 a 2,3 μ M. Per lamivudina, l' IC_{50} media contro ceppi di laboratorio di HIV-2 (LAV2 ed EHO) variava da 0,16 a 0,51 μ M. Nelle cellule mononucleate del sangue periferico, i valori di IC_{50} di lamivudina contro i sottotipi (A-G) dell'HIV-1 variavano da 0,001 a 0,170 μ M, contro il gruppo O, da 0,030 a 0,160 μ M e contro gli isolati dell'HIV-2, da 0,002 a 0,120 μ M. Gli isolati HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; e il sottotipo C o CRF_AC, n=13), provenienti da 37 pazienti non trattati, in Africa e Asia, erano sensibili a lamivudina (modifiche di IC_{50} <3,0 volte). Isolati del Gruppo O provenienti da pazienti *naïve* alla terapia antiretrovirale, testati per l'attività di lamivudina, erano altamente sensibili. **Effetti del siero umano** Nel 100% del siero umano, per l'attività di dolutegravir, la media dello spostamento delle proteine è stata di 75 volte con una conseguente IC_{50} proteica aggiustata di 0,064 μ g/mL. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'intervallo delle dosi terapeutiche e mostra una ridotta capacità di legame con le proteine plasmatiche (meno del 36%). **Resistenza** Dovato è indicato in assenza di resistenza documentata o sospetta alla classe degli inibitori dell'integrasi e a lamivudina (vedere paragrafo 4.1). Per informazioni sulla resistenza *in vitro* e sulla resistenza crociata ad altri medicinali della classe degli inibitori dell'integrasi e agli NRTI, fare riferimento agli RCP di dolutegravir e lamivudina. Negli studi GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543), in nessuno degli undici soggetti del gruppo dolutegravir più lamivudina o dei sette soggetti del gruppo dolutegravir più tenofovir disoproxil/emtricitabina FDC, che hanno soddisfatto i criteri virologici di ritiro durante le 96 settimane, si è osservata, con il trattamento, una emergente resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi o degli NRTI. Nei pazienti, non trattati in precedenza, che ricevevano dolutegravir + 2 NRTI negli studi di Fase IIb e Fase III, non è stato osservato alcuno sviluppo di resistenza alla classe degli inibitori dell'integrasi, o alla classe degli NRTI (n=1118 follow-up di 48-96 settimane). **Effetti sull'elettrocardiogramma** Nessun effetto rilevante sull'intervallo QTc è stato osservato con dolutegravir, con dosi che superavano di circa tre volte la dose clinica. Uno studio simile non è stato condotto con lamivudina. **Efficacia e sicurezza clinica** *Soggetti naïve alla terapia antiretrovirale* L'efficacia di Dovato è supportata da dati provenienti da 2 studi identici, GEMINI-1 (204861) e GEMINI-2 (205543), controllati, di non inferiorità, di Fase III, della durata di 148 settimane, randomizzati, in doppio cieco, multicentrici, a gruppi paralleli. Un totale di 1433 soggetti adulti, con infezione da HIV-1, *naïve* al trattamento antiretrovirale, hanno ricevuto il trattamento in tali studi. Sono stati arruolati soggetti con valori di HIV-1 RNA plasmatico, allo screening, da 1000 c/mL a \leq 500.000 c/mL. I soggetti sono stati randomizzati per un regime a due farmaci costituito da dolutegravir 50 mg più lamivudina 300 mg, una volta al giorno o dolutegravir 50 mg più tenofovir disoproxil/emtricitabina 245/200 mg, una volta al giorno. L'endpoint primario di efficacia per ciascun studio GEMINI è stato la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico $<$ 50 copie/mL alla 48^a settimana (*Snapshot algorithm* per la popolazione ITT-E). La terapia in doppio cieco continuerà fino alla 96^a settimana, seguita dalla terapia in aperto fino alla 148^a settimana. Nell'analisi aggregata, al basale, l'età mediana dei soggetti era di

33 anni, il 15% erano femmine, il 69% erano bianchi, il 9% era nello stadio 3 della classificazione CDC (AIDS), il 20% aveva HIV-1 RNA >100.000 copie/mL e l'8% aveva una conta delle cellule CD4+ inferiore a 200 cell. per mm³; queste caratteristiche erano simili tra gli studi e i bracci di trattamento. Negli studi GEMINI-1 e GEMINI-2, nell'analisi primaria dopo 48 settimane, dolutegravir più lamivudina è risultato non-inferiore a dolutegravir più tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC. Ciò era supportato dall'analisi aggregata, vedere Tabella 3. A 96 settimane negli studi GEMINI-1 e GEMINI-2, il gruppo dolutegravir più lamivudina (86% con HIV-1 RNA plasmatico < 50 copie/mL [dati aggregati]) è rimasto non-inferiore al gruppo dolutegravir più tenofovir/emtricitabina FDC (90% con HIV-1 RNA plasmatico < 50 copie/mL [dati aggregati]). La differenza aggiustata nelle proporzioni e CI del 95% è stata del -3,4% (-6,7, 0,0). I risultati dell'analisi aggregata erano in linea con quelli dei singoli studi, per i quali è stato

raggiunto l'*endpoint* secondario (differenza nella percentuale <50 copie/mL di HIV-1 RNA plasmatico alla 96^a settimana sulla base dell'algoritmo Snapshot per dolutegravir più lamivudina rispetto a dolutegravir più tenofovir/emtricitabina FDC). Le differenze aggiustate di -4,9 (95% CI: -9,8; 0,0) per GEMINI-1 e -1,8 (95% CI: -6,4; 2,7) per GEMINI-2 erano all'interno del margine di non inferiorità predefinito di -10%. L'aumento medio nella conta delle cellule T CD4+ è stato di 269 nel braccio dolutegravir più lamivudina e di 259 nel braccio dolutegravir più tenofovir/emtricitabina, alla 96^a settimana. *Soggetti in soppressione virologica* L'efficacia di dolutegravir/lamivudina nei soggetti in soppressione virologica è supportata dai dati provenienti da uno studio randomizzato, in aperto (TANGO [204862]). Un totale di 741 soggetti adulti con infezione da HIV-1, senza alcuna evidenza di resistenza alla classe degli NRTI o agli inibitori dell'integrasi (INSTI) e che erano sottoposti a un regime soppressivo stabile basato su tenofovir

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

	GEMINI-1 e GEMINI-2 dati aggregati*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA <50 copie/mL	91%	93%
Differenza del trattamento[†] (intervalli di confidenza al 95%)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Non-risposta virologica	3%	2%
<u>Motivazioni</u>		
Dati nella finestra e ≥50 copie/mL	1%	<1%
Interruzione per mancanza di efficacia	<1%	<1%
Interruzione per altre motivazioni e ≥50 copie/mL	<1%	<1%
Cambio nella ART	<1%	<1%
Mancanza di dati virologici nella finestra alla 48^a settimana	6%	5%
<u>Motivazioni</u>		
Studio interrotto a causa di evento avverso o morte	1%	2%
Studio interrotto per altre ragioni	4%	3%
Dati mancanti nel periodo di finestra, ma ancora in studio	<1%	0%
	HIV-1 RNA <50 copie/mL dalle covariate, al basale	
	n/N (%)	n/N (%)
Carica virale plasmatica al basale (copie/mL)		
≤100.000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100.000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
CD4 + al basale (cell./ mm³)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Sottotipo HIV-1		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Altri	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Genere		
Maschio	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Femmina	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Etnia		
Bianca	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afro-americana/Origine africana/Altra	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* I risultati dell'analisi aggregata sono in linea con quelli dei singoli studi, per i quali è stato raggiunto l'*endpoint* primario (differenza nella proporzione di HIV-1 RNA plasmatico <50 copie/mL alla 48^a settimana, sulla base di *Snapshot algorithm* per dolutegravir più lamivudina verso dolutegravir più tenofovir disoproxil /emtricitabina FDC). La differenza aggiustata era -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) per GEMINI-1 e -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) per GEMINI-2, con un margine di non-inferiorità pre-specificato del 10%.

[†] Basata sull'analisi stratificata CMH, al basale, aggiustata per i seguenti fattori di stratificazione: HIV-1 RNA plasmatico (≤100.000 c/mL vs. >100.000 c/mL) e conta delle cellule CD4+ (≤200 cell./mm³ vs. >200 cell./mm³). Analisi aggregata stratificata anche per lo studio. Valutata usando un margine di non-inferiorità del 10%.
N = Numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento

alafenamide (TBR), sono stati trattati nello studio. I soggetti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere dolutegravir/lamivudina FDC o continuare con TBR fino a 200 settimane. La randomizzazione era stratificata per classe di agente core al basale (inibitore della proteasi [PI], INSTI, o inibitore non nucleosidico della trascrittasi inversa [NNRTI]). L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 c/mL (non-risposta virologica) secondo la categoria Snapshot FDA alla 48^a settimana (aggiustata per il fattore di stratificazione della randomizzazione). Al basale l'età mediana dei soggetti era di 39 anni, l'8% erano femmine e il 21% non bianchi, il 5% erano di classe C (AIDS) del CDC e il 98% dei soggetti aveva al basale una conta di cellule CD4+ ≥ 200 cellule/mm³; queste caratteristiche erano simili tra i bracci di trattamento. I soggetti erano stati sottoposti ad ART per una mediana di circa 3 anni prima del Giorno 1. Circa l'80% erano in regime TBR a base di INSTI (principalmente elvitegravir/c) al basale. L'analisi primaria ha dimostrato che dolutegravir/lamivudina è non-inferiore a TBR, con <1% dei soggetti in entrambi i bracci che sono andati incontro a fallimento virologico (HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL) alla 48^a settimana (Tabella 4). Gli outcomes di trattamento tra i bracci di trattamento alla 48^a settimana erano simili per tutto il fattore di stratificazione, il terzo agente di classe al basale e tra i sottogruppi per età, sesso, razza, conta delle cellule CD4+ al basale, stadio della malattia da HIV del CDC e paesi. Il cambiamento mediano rispetto al basale nella conta dei CD4+ alla 48^a settimana è stato di 22,5 cellule per mm³ nei soggetti che passavano a dolutegravir/lamivudina e di 11,0 cellule per mm³ nei soggetti che rimanevano con TBR. **Popolazione pediatrica** L'efficacia di Dovato, o l'associazione con due farmaci, dolutegravir più lamivudina (come entità singole), non è stata studiata nei bambini o negli adolescenti. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Dovato in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica in trattamento per l'infezione da HIV. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** Quando somministrato a digiuno, confrontando Dovato con dolutegravir 50 mg co-somministrato con lamivudina 300 mg, la bioequivalenza relativa alla C_{max} viene raggiunta per dolutegravir. L'AUC_{0-t} di dolutegravir è risultata superiore del 16% per Dovato, rispetto a dolutegravir 50 mg co-somministrato con lamivudina 300 mg. Tale aumento non è considerato clinicamente rilevante. Quando somministrato a di-

giuno, confrontando Dovato con lamivudina 300 mg co-somministrata con dolutegravir 50 mg, la bioequivalenza è stata raggiunta per l'AUC di lamivudina. La C_{max} di lamivudina per Dovato è risultata superiore del 32%, rispetto a lamivudina 300 mg co-somministrata con dolutegravir 50 mg. La più elevata C_{max} di lamivudina, non è considerata clinicamente rilevante. **Assorbimento** Dopo somministrazione orale, dolutegravir e lamivudina sono rapidamente assorbiti. La biodisponibilità assoluta di dolutegravir non è stata stabilita. Dopo somministrazione orale negli adulti, la biodisponibilità assoluta di lamivudina è di circa 80-85%. Per Dovato, quando somministrato in condizioni di digiuno, la mediana del tempo necessario per il raggiungimento della concentrazione massima plasmatica (t_{max}) è di 2,5 ore per dolutegravir e di 1 ora per lamivudina. L'esposizione a dolutegravir è risultata generalmente simile tra i volontari sani e i soggetti con infezione da HIV-1. Nei soggetti adulti con infezione da HIV-1, dopo somministrazione di dolutegravir 50 mg una volta al giorno, i parametri farmacocinetici allo stato stazionario (steady-state) (media geometrica [% CV]), basata sull'analisi farmacocinetica di popolazione, erano AUC₍₀₋₂₄₎ = 53,6 (27) µg.ora/mL, C_{max} = 3,67 (20) µg/mL, e C_{min} = 1,11 (46) µg/mL. A seguito della somministrazione orale di una dose multipla di lamivudina 300 mg, una volta al giorno per sette giorni, la media (CV) allo stato stazionario (steady-state) della C_{max} è 2,04 µg/mL (26%) e la media (CV) dell'AUC₍₀₋₂₄₎ è 8,87 µg.ora/mL (21%). La somministrazione di una singola compressa di Dovato con un pasto ad alto contenuto di grassi ha aumentato l'AUC_(0-∞) e la C_{max} di dolutegravir, rispettivamente, del 33% e del 21%, e ha diminuito la C_{max} di lamivudina del 30%, rispetto alle condizioni di digiuno. L'AUC_(0-∞) di lamivudina non è stata influenzata da un pasto ad alto contenuto di grassi. Questi cambiamenti non sono clinicamente significativi. Dovato può essere somministrato con o senza cibo. **Distribuzione** Il volume apparente di distribuzione di dolutegravir (Vd/F) è di 17-20 litri. Gli studi con somministrazione per via endovenosa di lamivudina hanno mostrato che il volume apparente medio di distribuzione è di 1,3 litri/kg. Sulla base dei dati *in vitro*, dolutegravir risulta altamente legato alle proteine plasmatiche umane (>99%). Il legame di dolutegravir alle proteine plasmatiche è indipendente dalla concentrazione di dolutegravir. Il rapporto tra sangue totale e concentrazione di radioattività correlata al farmaco, variano in un intervallo di valori compresi tra 0,441 e 0,535,

Tabella 4 Esiti (Outcome) virologici del trattamento randomizzato di TANGO alla 48^a settimana (Snapshot algorithm)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 copie/mL*	93%	93%
Non Risposta virologica (≥ 50 copie/mL)**	<1%	<1%
Differenza di trattamento[†] (95% intervalli di confidenza)	-0,3 (-1,2, 0,7)	
Motivazioni per non risposta virologica:		
Dati nella finestra e ≥ 50 copie/mL	0%	0%
Interruzione per mancanza di efficacia	0%	<1%
Interruzione per altre motivazioni e ≥ 50 copie/mL	<1%	0%
Cambio nella ART	0%	0%
Mancanza di dati virologici nella finestra alla 48^a settimana	7%	6%
Motivazioni		
Studio interrotto a causa di evento avverso o morte	3%	<1%
Studio interrotto per altre ragioni	3%	6%
Dati mancanti nel periodo di finestra, ma ancora in studio	0%	<1%

* Basata su un margine di non-inferiorità dell'8%, DTG/3TC è non inferiore a TBR alla 48^a settimana nell'analisi secondaria (percentuale di soggetti che raggiungono <50 copie/mL di HIV-1 RNA plasmatico).

** Basata su un margine di non-inferiorità del 4%, DTG/3TC è non inferiore a TBR alla 48^a settimana nell'analisi primaria (percentuale di soggetti con HIV-1 RNA plasmatico ≥ 50 c/mL).

[†] Basata sull'analisi stratificata CMH, aggiustata per il terzo agente di classe al basale (PI, NNRTI, INSTI).

N = Numero di soggetti in ciascun gruppo di trattamento; TBR = regime basato su tenofovir alafenamide.

indicando una minima associazione della radioattività con le componenti cellulari del sangue. In presenza di bassi livelli di albumina sierica (<35 g/L), la frazione plasmatica non legata di dolutegravir risulta aumentata, come osservato nei soggetti con compromissione epatica moderata. Lamivudina presenta una farmacocinetica di tipo lineare nell'intervallo di dosi terapeutiche e mostra, *in vitro*, una limitata capacità di legame con le proteine plasmatiche (per l'albumina sierica < 16% - 36%). Dolutegravir e lamivudina sono presenti nel liquido cerebrospinale (CSF). In 13 soggetti, *naïve* al trattamento, in regime stabile di dolutegravir più abacavir/lamivudina, la concentrazione media di dolutegravir nel CSF era di 18 ng/mL (confrontabile con la concentrazione plasmatica non legata e superiore al valore di IC_{50}). Dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale, il rapporto medio tra la concentrazione di lamivudina nel liquor e nel siero, è di circa il 12%. Non è nota la reale entità del passaggio di lamivudina nel liquido cerebrospinale, né la sua relazione con l'efficacia clinica. Dolutegravir è presente nel tratto genitale femminile e maschile. Le AUC nel liquido cervicovaginale, nel tessuto cervicale e in quello vaginale erano pari a 6-10% di quelle corrispondenti nel plasma allo stato stazionario (*steady state*). L'AUC nel liquido seminale era pari al 7% e nel tessuto rettale il 17% dei corrispondenti valori plasmatici allo stato stazionario (*steady state*). **Biotrasformazione** Dolutegravir è metabolizzato principalmente mediante UGT1A1 con una componente minoritaria dal CYP3A (9,7% della dose somministrata, in uno studio di bilanciamento di massa (*mass balance*)). Dolutegravir è il principale composto circolante nel plasma; l'eliminazione renale del principio attivo immodificato è bassa (< 1% della dose). Il 53% della dose orale totale viene escreta immodificata nelle feci. Non è noto se tutto o parte di questo sia dovuto al principio attivo non assorbito o ad una escrezione biliare del glucuronide coniugato, che può essere ulteriormente degradato a formare il composto principale nel lume intestinale. Il trentadue percento della dose orale totale viene escreta nelle urine, ed è rappresentata sia dall'etere glucuronidato di dolutegravir (18,9% della dose totale), dal metabolita *N*-dealchilato (3,6% della dose totale) e da un metabolita formato dall'ossidazione al carbonio benzilico (3,0% della dose totale). Il metabolismo di lamivudina è una via minore di eliminazione. Lamivudina viene principalmente eliminata attraverso l'escrezione renale come lamivudina immodificata. A causa del limitato metabolismo epatico (5-10%), è bassa la probabilità di interazioni metaboliche della lamivudina con altri medicinali. **Interazioni farmacologiche** *In vitro*, dolutegravir non ha dimostrato alcuna diretta o debole inibizione ($IC_{50} > 50 \mu M$) degli enzimi citocromo P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 o UGT2B7, o dei trasportatori glicoproteina-P (Pgp), BCRP, BSEP, polipeptide trasportatore di anioni organici (*organic anion transporting polypeptide* - OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina legate alla resistenza multifarmacologica (*multidrug resistance-associated protein* - MRP) 2 o MRP4. *In vitro*, dolutegravir non ha indotto CYP1A2, CYP2B6 o CYP3A4. Sulla base di questi dati, non ci si aspetta che dolutegravir abbia effetto sulla farmacocinetica di medicinali che sono substrati dei principali enzimi o trasportatori (vedere paragrafo 4.5). *In vitro*, dolutegravir non è stato un substrato di OATP 1B1, OATP 1B3 o OCT 1 umani. *In vitro*, lamivudina non ha inibito o indotto gli enzimi CYP (come CYP3A4, CYP2C9 o CYP2D6) e ha dimostrato una debole o nessuna inibizione di OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, glicoproteina-P (P-gp), MATE1 o MATE2-K. Pertanto, non ci si aspetta che lamivudina influenzi le concentrazioni plasmatiche dei farmaci che sono substrati di questi enzimi o trasportatori. Lamivudina non è stata metabolizzata in maniera significativa dagli enzimi CYP. **Eliminazione** Dolutegravir presenta un'emivita terminale di ~14 ore. Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, nei pazienti con infezione da HIV la *clearance* orale apparente (CL/F) è di circa 1 litro/ora. L'emivita di eliminazione osservata per lamivudina è da 18 a 19 ore. Per i pazienti trattati con lamivudina 300 mg una volta al giorno, l'emivita finale intracellulare di lamivudina-TP era da 16 a 19 ore. La *clearance* sistemica media di lamivudina è di circa 0,32 litri/ora/kg, per la maggior parte per eliminazione renale (>70%) attraverso il sistema di trasporto dei cationi organici. Gli studi nei pazienti con compromissione renale mostrano che l'e-

liminazione di lamivudina è influenzata dalla disfunzione renale. Nei pazienti con *clearance* della creatinina <50 mL/min è richiesta una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.2). **Relazione farmacocinetica/farmacodinamica** In uno studio randomizzato per stabilire il dosaggio, condotto in soggetti con infezione da HIV-1, trattati con dolutegravir in monoterapia (studio ING111521), si è dimostrata un'attività antivirale rapida e dose-dipendente con una diminuzione media dell'HIV-1 RNA di 2,5 log₁₀ all'11° giorno, alla dose di 50 mg. Nel gruppo trattato con 50 mg, questa risposta antivirale si è mantenuta per 3-4 giorni dopo l'ultima dose. **Popolazioni speciali di pazienti Bambini** In 10 adolescenti (da 12 a 17 anni), con infezione da HIV-1 e già trattati con terapia antiretrovirale, la farmacocinetica di dolutegravir ha mostrato che la dose orale di dolutegravir 50 mg, una volta al giorno, dava origine ad un'esposizione a dolutegravir comparabile con quella osservata negli adulti trattati con dolutegravir 50 mg una volta al giorno. Negli adolescenti trattati con una dose giornaliera di 300 mg di lamivudina, sono disponibili dati limitati. I parametri farmacocinetici sono comparabili con quelli riportati negli adulti. **Anziani** L'analisi di farmacocinetica di popolazione di dolutegravir, effettuata utilizzando i dati negli adulti con infezione da HIV-1, ha mostrato che, sull'esposizione a dolutegravir, non vi era alcun effetto clinicamente rilevante dovuto all'età. Nei soggetti di età > 65 anni, i dati di farmacocinetica di dolutegravir e lamivudina sono limitati. **Compromissione renale** I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti con dolutegravir e lamivudina separatamente. La *clearance* renale del principio attivo immodificato rappresenta una piccola parte della via di eliminazione di dolutegravir. Uno studio di farmacocinetica con dolutegravir è stato condotto in soggetti con grave compromissione renale (CLCr <30 mL/min). Nessuna differenza farmacocinetica clinicamente importante è stata osservata tra i soggetti con compromissione renale grave (CLCr <30 mL/min) e i soggetti sani di controllo. Dolutegravir non è stato studiato nei pazienti in dialisi, benché non si prevedano differenze nell'esposizione. Studi con lamivudina mostrano che le concentrazioni plasmatiche (AUC) vengono incrementate nei pazienti con disfunzione renale a causa della ridotta *clearance*. Sulla base dei dati ottenuti con lamivudina, Dovato è sconsigliato nei pazienti con *clearance* della creatinina < 50 mL/min. **Compromissione epatica** I dati di farmacocinetica sono stati ottenuti da dolutegravir e lamivudina separatamente. Dolutegravir è principalmente metabolizzato ed eliminato dal fegato. È stata somministrata una singola dose di 50 mg di dolutegravir a 8 soggetti con compromissione epatica moderata (Child-Pugh classe B) e confrontati con 8 adulti di controllo sani. Mentre la concentrazione plasmatica totale di dolutegravir è risultata simile, nei soggetti con compromissione epatica moderata, si è osservato un aumento da 1,5 a 2-volte dell'esposizione a dolutegravir non legato, rispetto ai controlli sani. Per i pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è ritenuta necessaria alcuna correzione della dose. L'effetto della compromissione epatica grave sulla farmacocinetica di dolutegravir non è stato studiato. I dati ottenuti nei pazienti con compromissione epatica da moderata a grave, mostrano che la farmacocinetica di lamivudina non viene alterata in maniera significativa dalla disfunzione epatica. **Polimorfismi negli enzimi farmaco-metabolizzanti** Non vi è evidenza che i comuni polimorfismi degli enzimi farmaco-metabolizzanti alterino la farmacocinetica di dolutegravir ad un livello clinicamente significativo. In una meta-analisi, utilizzando campioni di farmaco-genomica raccolti negli studi clinici in soggetti sani, i soggetti con genotipi UGT1A1 (n=7), che determina uno scarso metabolismo di dolutegravir, presentavano una *clearance* di dolutegravir ridotta del 32% e una AUC aumentata del 46%, rispetto ai soggetti con genotipi associati al normale metabolismo via UGT1A1 (n=41). **Genere** Utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi clinici nei quali dolutegravir o lamivudina venivano somministrati agli adulti in associazione con altri ARV, sull'esposizione a dolutegravir o lamivudina, le analisi di farmacocinetica di popolazione, non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante di genere. Sulla base degli effetti di genere sui parametri farmacocinetici, non vi è evidenza della necessità di una correzione della dose di dolutegravir o lamivudina. **Etnia** Utilizzando i dati aggregati di farmacocinetica derivanti dagli studi clinici nei quali dolu-

tegravir veniva somministrato agli adulti in associazione con altri ARV, sull'esposizione a dolutegravir, le analisi di farmacocinetica di popolazione non hanno evidenziato alcun effetto clinicamente rilevante dovuto all'etnia. Dopo somministrazione di una singola dose orale a soggetti giapponesi, la farmacocinetica di dolutegravir appare simile ai parametri osservati nei soggetti occidentali (US). Sulla base degli effetti dell'etnia sui parametri farmacocinetici, non vi è evidenza della richiesta di una correzione della dose di dolutegravir o lamivudina. **Infezione concomitante da virus dell'Epatite B o C** Le analisi farmacocinetiche di popolazione indicavano che l'infezione concomitante con virus dell'epatite C non aveva alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a dolutegravir. Sui soggetti con infezione concomitante da virus dell'epatite B, esistono dati di farmacocinetica limitati (vedere paragrafo 4.4). **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Negli animali non ci sono dati disponibili sugli effetti dell'associazione di dolutegravir e lamivudina. **Carcinogenesi e mutagenesi** Dolutegravir non è risultato mutageno o clastogenico in test *in vitro*, nei batteri e nelle colture cellulari di mammifero e, *in vivo*, nei roditori, nel test del micronucleo. Lamivudina non è risultata mutagena nei test sui batteri ma, allo stesso modo di altri analoghi nucleosidici, inibisce la replicazione del DNA cellulare nei test *in vitro* sui mammiferi, come il test sul linfoma del topo. *In vivo*, i risultati di due test sul micronucleo nel ratto, con lamivudina in associazione, sono risultati negativi. Negli studi *in vivo*, lamivudina non ha mostrato alcuna attività genotossica. Il potenziale cancerogeno di un'associazione di dolutegravir e lamivudina non è stato testato. Dolutegravir non è risultato cancerogeno negli studi a lungo termine condotti nel topo e nel ratto. Negli studi a lungo termine di carcinogenicità per somministrazione orale nel ratto e nel topo, lamivudina non ha mostrato alcun potenziale cancerogeno. **Studi di tossicità riproduttiva** Negli studi di tossicità riproduttiva negli animali, dolutegravir e lamivudina hanno mostrato di attraversare la placenta. A ratte gravide, la somministrazione orale di dolutegravir, a dosi fino a 1000 mg/kg al giorno, dal 6° al 17° giorno di gravidanza, non ha provocato tossicità materna, tossicità nello sviluppo o teratogenesi (37,2 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg, sulla base dell'AUC, a seguito di una singola dose a digiuno). A coniglie gravide, la somministrazione orale di dolutegravir, a dosi fino a 1000 mg/kg al giorno, dal 6° al 18° giorno di gravidanza, non ha provocato tossicità nello sviluppo o teratogenesi (0,55 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg, sulla base dell'AUC, a seguito di una singola dose a digiuno). Nei conigli, è stata osservata tossicità materna (diminuzione del consumo di cibo, feci/urina scarse/assenti, blocco dell'aumento del peso corporeo) alla dose di 1000 mg/kg (0,55 volte l'esposizione clinica nell'uomo di 50 mg, sulla base dell'AUC, a seguito di una singola dose a digiuno). Negli studi sugli animali, lamivudina non si è dimostrata teratogena, ma, nel coniglio, veniva evidenziato un incremento delle morti embrionali precoci ad esposizioni sistemiche relativamente basse, comparabili a quelle ottenute nell'uomo. Un effetto simile non è stato visto nei ratti, anche ad esposizioni sistemiche molto alte. Nel ratto, studi di fertilità hanno mostrato che dolutegravir o lamivudina non hanno effetto sulla fertilità maschile e

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Nucleo della compressa Cellulosa microcristallina • Sodio amido glicolato • Magnesio stearato • Mannitolo (E421) • Povidone (K29/32) • Sodio stearil fumarato **Rivestimento della compressa** Ipromellosa (E464) • Macrogol • Titanio diossido (E171) **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 2 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione.** Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flaconi bianchi opachi in HDPE (polietilene ad alta intensità), chiusi con chiusura a prova di bambino in polipropilene, con un sigillo a caldo ad induzione in polietilene. Ogni confezione è composta da un flacone contenente 30 compresse rivestite con film. Confezione multipla contenente 90 compresse rivestite con film (3 confezioni da 30). **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/19/1370/001
EU/1/19/1370/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 01 Luglio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

18 Novembre 2020

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

Classe di rimborsabilità: H

Prezzo al Pubblico: € 1.050,68

DOVATO 50 mg/300 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (HDPE)
- 30 compresse; EU/1/19/1370/001 - A.I.C n. 048058010/E in base 32: 1FUMNU

Regime di dispensazione: medicinale soggetto a prescrizione limitativa,
da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione
di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL)

Si sottolinea l'importanza di segnalare tutte le sospette reazioni avverse ad un medicinale/vaccino.
Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite
il sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.