

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Dovato 50 mg / 300 mg filmdrasjerte tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder dolutegraviratrium tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Ovale, bikonvekse, hvite, filmdrasjerte tabletter, omtrent 18,5 x 9,5 mm preget med «SV 137» på én side.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Dovato er indisert til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne og ungdom over 12 års alder som veier minst 40 kg, med ingen kjent eller mistenkt resistens mot integrasehemmerklassen, eller lamivudin (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dovato bør forskrives av lege med erfaring i behandling av hiv-infeksjon.

#### Dosering

*Voksne og ungdom (over 12 år som veier minst 40 kg).*

Den anbefalte dosen av Dovato hos voksne og ungdom er én 50 mg/300 mg tablett én gang daglig.

#### *Dosejusteringer*

Et separat legemiddel med dolutegravir er tilgjengelige der en dosejustering er indisert grunnet legemiddelinteraksjoner (f.eks. rifampicin, karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, Johannesurt, etravirin (uten boostrede proteasehemmere), efavirenz, nevirapin, eller tipranavir/ritonavir, se pkt. 4.4 og 4.5). I disse tilfellene bør legen referere til den individuelle produktinformasjonen for dolutegravir.

#### *Glemt dose*

Dersom pasienten glemmer en dose med Dovato, bør pasienten ta Dovato så raskt som mulig dersom neste dose ikke skal tas innen 4 timer. Dersom neste dose skal tas innen 4 timer, bør ikke pasienten ta den glemte dosen og fortsette i henhold til den vanlige doseringsplanen.

#### *Eldre*

Det er begrenset data tilgjengelig for bruk av Dovato hos pasienter som er 65 år og eldre. Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Dovato er ikke anbefalt for bruk hos pasienter med en kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Lamivudineksponeringen er imidlertid betydelig høyere hos pasienter med en kreatinin clearance < 50 ml/min (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score A eller B). Ingen data er tilgjengelig for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score C); derfor bør Dovato brukes med forsiktighet hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av Dovato hos barn som er yngre enn 12 år eller som veier mindre enn 40 kg er ikke etablert. Ingen data er tilgjengelige.

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Dovato kan tas med eller uten mat (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Hypersensitivitet for virkestoffene eller for noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrasjon med legemidler med smale terapeutiske vindu, som er substrater for organisk kationtransportør (OCT) 2, inkludert, men ikke begrenset til fampridin (også kjent om dalfampridin; se pkt. 4.5).

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner har blitt rapportert med dolutegravir, og var karakterisert av utslett, konstitusjonelle funn, og noen ganger, organdysfunksjon, inkludert alvorlige leverreaksjoner. Dovato og andre mistenkte legemidler skal seponeres umiddelbart dersom tegn eller symptomer på hypersensitivitetsreaksjoner oppstår (inkludert, men ikke begrenset til, alvorlig utslett eller utslett i forbindelse med økning i leverenzymmer, feber, generell sykdomsfølelse, tretthet, muskel- eller leddsmerter, blemmer, munnlesjoner, konjunktivitt, ansiktsødem, eosinofili, angioødem). Klinisk status inkludert leveraminotransferaser og bilirubin bør overvåkes. Forsinket avbrudd i behandling med Dovato etter utbrudd av hypersensitivitet kan resultere i en livstruende allergisk reaksjon.

#### Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og økte lipid- og glukoseverdier i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan delvis være knyttet til sykdomskontroll og livsstil. For lipider og vekt er det i noen tilfeller bevis for en behandlingseffekt. For overvåking av lipider og glukose i blodet henvises det til etablerte retningslinjer for hivbehandling. Lipidsykdommer skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

#### Leversykdom

Pasienter med kronisk hepatitt B eller C og som behandles med kombinert antiretroviral behandling har en forhøyet risiko for alvorlige og potensielt fatale leverbivirkninger. I tilfeller ved samtidig antiretroviral behandling mot hepatitt B eller C, henvises det også til relevant produktinformasjon for disse legemidlene.

Dovato inneholder lamivudin, som er aktivt mot hepatitt B. Dolutegravir har ingen slik aktivitet. Lamivudin monoterapi anses ikke som tilstrekkelig behandling for hepatitt B, siden risiko for hepatitt B-resistens er høy. Dersom Dovato brukes hos pasienter med hepatitt B koinfeksjon trengs generelt et antiviralt middel i tillegg. Det bør henvises til behandlingsretningslinjer.

Hvis Dovato seponeres hos pasienter som er koinfisert med hepatitt B-virus, anbefales periodisk overvåkning av både leverfunksjonstester og markører for HBV-replikasjon, siden seponering av lamivudin kan resultere i en akutt eksaserbasjon av hepatitt.

Pasienter med allerede eksisterende leversvikt, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt frekvens av leverfunksjonsabnormaliteter under antiretroviral kombinasjonsbehandling, og bør overvåkes etter standard praksis. Hvis det er tegn på forverring av leversykdom hos disse pasientene, skal avbryting eller seponering av behandling vurderes.

### Immunt reaktiveringssyndrom

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er *Cytomegalovirus*-retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterielle infeksjoner, og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør evalueres og behandling innsettes når det er nødvendig. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) er også rapportert å forekomme i den immune reaktiveringsfasen; men den rapporterte tiden til disse sykdommer oppstår er mer variabel og disse hendelsene kan oppstå mange måneder etter behandlingsstart.

Økning i leververdier forenelig med immunt rekonstitueringsyndrom ble observert hos noen pasienter koinfisert med hepatitt B- og/eller C ved oppstart av dolutegravirbehandling. Overvåkning av leververdier er anbefalt hos pasienter med samtidig hepatitt B- og/eller C-infeksjon. (Se «leversykdom» tidligere i dette avsnittet og se også pkt. 4.8).

### Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriell funksjon i varierende grad, dette er mest uttalt med stavudin, didanosin og zidovudin. Det har blitt rapportert mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn som har vært eksponert for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt, disse har hovedsakelig angått behandlinger med regimer som inneholder zidovudin. Bivirkningene som har blitt mest rapportert er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni), og metabolske forstyrrelser (hyperlaktemi, hyperlipidemi). Disse reaksjonene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal oppførsel). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er foreløpig ukjent. Disse funnene bør vurderes for ethvert barn som eksponeres *in utero* for nukleotidanaloger, som har alvorlige kliniske funn av ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke de nåværende nasjonale anbefalingene om å bruke antiretroviral behandling hos gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av hiv.

### Osteonekrose

Selv om etiologien anses som multifaktoriell (inkludert kortikosteroidbruk, bisfosfonater, alkoholkonsumpsjon, alvorlig immunsuppressjon, høyere kroppsmasseindeks), har tilfeller av osteonekrose blitt rapportert hos pasienter med framskreden hivsykdom og/eller langvarig eksponering for CART. Pasienter bør rådes til å oppsøke medisinsk oppfølging dersom de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegeselsvanser.

### Opportunistiske infeksjoner

Pasienter skal informeres om at dolutegravir, lamivudin eller enhver annen antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infeksjon og at de fortsatt kan utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av hiv-infeksjon. Derfor bør pasienter være under tett klinisk oppfølging av leger med erfaring i behandling av disse hiv-relaterte sykdommene.

### Administrering hos individer med moderat nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med en kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottar Dovato kan oppleve en 1,6-3,3 ganger høyere lamivudineksponering (AUC) enn pasienter med en kreatinin clearance  $\geq 50$  ml/min. Det er ingen sikkerhetsdata fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier som sammenligner Dovato til de individuelle komponentene hos pasienter med en kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottok dosejustert lamivudin. I de originale lamivudin registreringsstudiene i kombinasjon med zidovudin var høyere lamivudineksponering assosiert med høyere forekomst av hematologiske toksisiteter (nøytropeni og anemi), selv om seponeringer på grunn av nøytropeni eller anemi forekom hos < 1% av individene. Andre bivirkninger relatert til lamivudin (som gastrointestinale og leversykdommer) kan forekomme.

Pasienter med en vedvarende kreatinin clearance mellom 30 og 49 ml/min som mottar Dovato bør monitoreres for bivirkninger relatert til lamivudin, særlig hematologiske toksisiteter. Dersom ny eller forverret nøytropeni eller anemi utvikles, er en dosejustering av lamivudin, i henhold til forskrivningsinformasjon for lamivudin, indisert; noe som ikke kan oppnås med Dovato. Dovato bør seponeres og de individuelle komponentene benyttes for å sette opp behandlingsregimet.

### Legemiddelinteraksjoner

Den anbefalte dosen av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det administreres samtidig med rifampicin, karbamazepin, okskarbamazepin, fenytoin, fenobarbital, Johannesurt (Prikkeperikum), etravirin (uten boostrede proteasehemmere), efavirenz, nevirapin, eller tipranavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Dovato skal ikke tas samtidig med polyvalente antacida. Polyvalente antacida med kationer anbefales å tas 6 timer før eller 2 timer etter inntak av Dovato (se pkt. 4.5).

Når Dovato tas med mat, kan det tas samtidig med tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium. Hvis Dovato administreres under fastende betingelser, anbefales det å ta tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium 6 timer før eller 2 timer etter inntak av Dovato (se pkt. 4.5).

Dolutegravir økte metformin-konsentrasjoner. En dosejustering av metformin bør vurderes ved oppstart og seponering av ko-administrasjon av Dovato med metformin, for å opprettholde glykemisk kontroll (se pkt. 4.5). Metformin elimineres renalt og derfor er det viktig å monitorere nyrefunksjon når det blir gitt samtidig med Dovato. Denne kombinasjonen kan øke risikoen for laktacidose hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (stadie 3a kreatininclearance 45-59 ml/min) og en forsiktig tilnærming anbefales. Reduksjon av metformindosen bør vurderes sterkt.

Kombinasjonen av Dovato med kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Dovato skal ikke tas sammen med andre legemidler som inneholder dolutegravir, lamivudin eller emtricitabin, unntatt når en dosejustering av dolutegravir er indisert grunnet legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5).

## **4.5 Interaksjon med andre medisinske produkter og andre former for interaksjon**

Ingen legemiddelinteraksjonsstudier har blitt utført ved bruk av Dovato. Dovato inneholder dolutegravir og lamivudin, derfor er enhver interaksjon identifisert for disse hver for seg også relevante for Dovato. Ingen klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner er forventet mellom dolutegravir og lamivudin.

#### Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til dolutegravir og lamivudin

Dolutegravir elimineres hovedsakelig gjennom metabolisme ved uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftrresistensprotein (BCRP). Samtidig administrasjon av Dovato og andre legemidler som hemmer UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, og/eller P-gp kan derfor øke dolutegravir plasmakonsentrasjon. Legemidler som inducerer disse enzymene eller transportørene kan redusere dolutegravir plasmakonsentrasjon og redusere den terapeutiske effekten av dolutegravir.

Absorpsjonen av dolutegravir reduseres av visse antacida med metallkationer og tilskudd (se Tabell 1).

Lamivudin elimineres via nyrer. Aktiv renal sekresjon av lamivudin i urinen medieres gjennom OCT2 og multidrug og toxin extrusion transporters (MATE1 og MATE2-K). Trimetoprim (en hemmer av disse transporterne) har vist å øke lamivudin plasmakonsentrasjoner; den resulterende økningen var imidlertid ikke klinisk signifikant (se Tabell 1). Dolutegravir er en OCT2- og MATE1-hemmer; imidlertid var lamivudinkonsentrasjoner like med eller uten samtidig administrasjon av dolutegravir, basert på krysstudieanalyse som indikerer at dolutegravir har ingen relevant effekt på lamivudineksponering *in vivo*. Lamivudin er også et substrat for hepatisk opptakstransportør OCT1. Siden hepatisk eliminasjon spiller en lite rolle i clearance av lamivudin er det usannsynlig at legemiddelinteraksjoner grunnet hemming av OCT1 har klinisk signifikans.

Selv om lamivudin er et substrat for BCRP og P-gp *in vitro* gitt dens høye absolutte biotilgjengelighet (se pkt. 5.2), er det usannsynlig at hemmere av disse efflukstransportørene resulterer i en klinisk relevant påvirkning på lamivudinkonsentrasjoner.

#### Effekten av dolutegravir og lamivudin på farmakokinetikken til andre legemidler

*In vivo* hadde ikke dolutegravir noen effekt på midazolam, en CYP3A4-probe. Basert på *in vivo* og/eller *in vitro* data forventes ikke dolutegravir å påvirke farmakokinetikken til legemidler som er substrater for noen viktige enzymer eller transportere som CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (for mer informasjon se pkt. 5.2).

*In vitro* hemmet dolutegravir renal transporter OCT2 og MATE1. *In vivo* ble en 10-14 % reduksjon i kreatininclearance (sekretorisk fraksjon er avhengig av OCT2 og MATE1 transport) observert hos pasienter. *In vivo* kan dolutegravir øke plasmakonsentrasjonen av legemidler der ekskresjon er avhengig av OCT2 og/eller MATE1 (f. eks. Fampridin (også kjent som dalfampridin), metformin) (se tabell 1 og pkt. 4.3).

*In vitro* hemmet dolutegravir renale opptakstransportere, organisk aniontransportere (OAT)1 og OAT3. Basert på mangel på effekt på *in vivo* farmakokinetikk av OAT substratet tenofovir, er *in vivo* hemming av OAT1 usannsynlig. Hemming av OAT3 har ikke blitt studert *in vivo*. Dolutegravir kan øke plasmakonsentrasjoner av legemidler der ekskresjon er avhengig av OAT3.

*In vitro* var lamivudin en hemmer av OCT1 og OCT2; de kliniske konsekvensene er ikke kjent.

Etablerte og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale midler og ikke-antiretrovirale legemidler er listet opp i tabell 1.

#### Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom dolutegravir, lamivudin og koadministrerte legemidler er listet opp i tabell 1. (økning er indikert som «↑», reduksjon som «↓», ingen endring som «↔»), areal under konsentrasjonen mot tidskurven som «AUC», maksimal observert konsentrasjon som «C<sub>max</sub>»), konsentrasjon på slutten av doseringsintervallet som “C<sub>τ</sub>”. Tabellen skal ikke anses utfyllende, men er representativ for klassene studert.

**Tabell 1: Legemiddelinteraksjoner**

Legemidler etter terapeutisk område	Interaksjon geometrisk gjennomsnittlig endring (%)	Anbefalinger ved koadministrasjon
<b>Antivirale legemidler</b>		
<i>Ikke-nukleoside revers transkriptase-hemmere</i>		
Etravirin uten boostrede proteasehemmere / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔  (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Etravirin uten boostrede proteasehemmere reduserte plasmakonsentrasjonen av dolutegravir. Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig for pasienter som tar etravirin uten boostrede proteasehemmere. Siden Dovato er en fast dosekombinasjon, bør en tablett på 50 mg dolutegravir gis som tilleggsdose, omtrent 12 timer etter Dovato så lenge koadministrasjon med etravirin uten boostret proteasehemmer pågår (en separat formulering av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Darunavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 %	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det koadministreres med efavirenz. Siden Dovato er en fast dosekombinasjon, bør en tablett på 50 mg dolutegravir gis som tilleggsdose, omtrent

	<p><math>C_t \downarrow 75 \%</math></p> <p>Efavirenz <math>\leftrightarrow</math> (tidligere kontroller)</p> <p>(induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)</p>	<p>12 timer etter Dovato så lenge efavirenz koadministrasjon pågår (en separat formulering av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).</p>
Nevirapin/Dolutegravir	<p>Dolutegravir <math>\downarrow</math> (Ikke studert, en lignende reduksjon i eksponering som observert med efavirenz forventes, grunnet induksjon)</p>	<p>Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det koadministreres med nevirapin. Siden Dovato er en fast dosekombinasjon, bør en tablett på 50 mg dolutegravir gis som tilleggsdose, omtrent 12 timer etter Dovato så lenge nevirapin koadministrasjon pågår (en separat formulering av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).</p>
Rilpivirin/dolutegravir	<p>Dolutegravir <math>\leftrightarrow</math></p> <p>AUC <math>\uparrow 12 \%</math></p> <p><math>C_{max}</math> <math>\uparrow 13 \%</math></p> <p><math>C_t</math> <math>\uparrow 22 \%</math></p> <p>Rilpivirin <math>\leftrightarrow</math></p>	<p>Ingen dosejustering er nødvendig.</p>
<i>Nukleosid revers transkriptasehemmere (NRTIer)</i>		
Tenofovir disoproksil	<p>Dolutegravir <math>\leftrightarrow</math></p> <p>AUC <math>\uparrow 1 \%</math></p> <p><math>C_{max}</math> <math>\downarrow 3 \%</math></p> <p><math>C_t</math> <math>\downarrow 8 \%</math></p> <p>Tenofovir <math>\leftrightarrow</math></p> <p>Interaksjon ikke studert</p>	<p>Ingen dosejustering er nødvendig når Dovato kombineres med tenofovir, didanosin, stavudin eller zidovudin.</p> <p>Dovato anbefales ikke for bruk i kombinasjon med produkter som inneholder emtricitabin, siden både lamivudin (i Dovato) og emtricitabin er cytidinaloger (dvs. risiko for intracellulære interaksjoner), se pkt. 4.4.</p>
<i>Proteasehemmere</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	<p>Dolutegravir <math>\uparrow</math></p> <p>AUC <math>\uparrow 91 \%</math></p> <p><math>C_{max}</math> <math>\uparrow 50 \%</math></p> <p><math>C_t</math> <math>\uparrow 180 \%</math></p> <p>Atazanavir <math>\leftrightarrow</math> (tidligere kontroller) (hemming av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)</p>	<p>Ingen dosejustering er nødvendig.</p>
Atazanavir+ritonavir/	<p>Dolutegravir <math>\uparrow</math></p> <p>AUC <math>\uparrow 62 \%</math></p>	<p>Ingen dosejustering er nødvendig.</p>



Dolutegravir	$C_{max}$ ↑ 34 % $C_{\tau}$ ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % $C_{max}$ ↓ 47 % $C_{\tau}$ ↓ 76 %  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det koadministreres med tipranavir/ritonavir. Siden Dovato er en fast dosekombinasjon, bør en tablett på 50 mg dolutegravir gis som tilleggsdose, omtrent 12 timer etter Dovato så lenge tipranavir/ritonavir koadministrasjon pågår (en separat formulering av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % $C_{max}$ ↓ 24 % $C_{\tau}$ ↓ 49 %  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Fosamprenavir/ritonavir reduserer dolutegravir-konsentrasjoner, men basert på begrensede data resulterte ikke i redusert effekt av fase III-studier. Ingen dosejustering er nødvendig.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % $C_{max}$ ↔ 0 % $C_{24}$ ↓ 6 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% $C_{max}$ ↓ 11% $C_{\tau}$ ↓ 38%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>Andre antivirale aktive substanser</b>		

Boceprevir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 % Cτ ↑ 8 %  Boceprevir ↔ (historiske kontroller)	Ingen dosejustering er nødvendig
Daklatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% Cτ ↑ 45% Daklatasvir ↔	Daklatasvir endret ikke plasmakonsentrasjonen av dolutegravir i en klinisk relevant grad. Dolutegravir endret ikke plasmakonsentrasjonen av daklatasvir. Ingen dosejustering er nødvendig
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudin (med abakavir)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir↔	Ingen dosejustering er nødvendig
Ribavirin	Interaksjon ikke studert.  Klinisk significant interaksjon er usannsynlig	Ingen dosejustering er nødvendig
<b>Anti-infektiva</b>		
Trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/Lamivudin (160 mg/800 mg én gang daglig i 5 dager/300 mg singel dose)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  Trimetoprim: AUC ↔  Sulfametoksazol: AUC ↔  (hemming av organisk kationtransporter)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% Cτ ↓ 72%	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det koadministreres med rifampicin. Siden Dovato er en fast dosekombinasjon, bør en tablett på 50 mg dolutegravir gis som tilleggsdose, omtrent 12 timer etter Dovato så lenge rifampicin koadministrasjon pågår (en separat formulering av

	(induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Rifabutin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Ingen dosejustering er nødvendig.
<b>Antikonvulsiva</b>		
Karbamazepin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det koadministreres med disse metabolske induserne. Siden Dovato er en fast dosekombinasjon, bør en tablett på 50 mg dolutegravir gis som tilleggsdose, omtrent 12 timer etter Dovato så lenge koadministrasjon med disse metabolske induserne pågår (en separat formulering av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).
Fenobarbital/Dolutegravir Fenytoin/Dolutegravir Okskarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke studert, nedgang forventet grunnet induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer, en lignende reduksjon i eksponering som observert med karbamazepin er forventet).	
<b>Antihistaminer (histamin H2-reseptorantagonister)</b>		
Ranitidin	Interaksjon ikke studert.  Klinisk signifikant interaksjon er usannsynlig.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Cimetidin	Interaksjon ikke studert.	Ingen dosejustering er nødvendig.

	Klinisk signifikant interaksjon er usannsynlig.	
<b>Cytotoksiske midler</b>		
Kladribin/Lamivudin	<p>Interaksjon ikke studert.</p> <p><i>In vitro</i> hemmer lamivudin den intracellulære fosforyleringen av kladribin som fører til en potensiell risiko for tap av effekt av kladribin i tilfelle av kombinasjon i klinisk setting. Noen kliniske funn støtter også en mulig interaksjon mellom lamivudin og kladribin</p>	Samtidig bruk av Dovato med kladribin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).
<b>Andre</b>		
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitolløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudin	<p>Singel dose lamivudin oral oppløsning 300 mg</p> <p>Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 %</p> <p>C<sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %.</p>	Når mulig, unngå kronisk koadministrasjon av Dovato med legemidler som inneholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (f.eks.: xylitol, mannitol, laktitol, maltitol). Vurder oftere monitorering av hiv-1 viral mengde når kronisk koadministrasjon ikke kan unngås.
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kjent som dalfampridin)/Dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administrering av dolutegravir har potensial til å forårsake anfall grunnet økt plasmakonsentrasjon av fampridin via hemming av OCT2-transportør; samtidig administrering har ikke blitt studert. Samtidig administrering av fampridin med Dovato er kontraindisert (se pkt. 4.3).
<i>Antacida og tilskudd</i>		
Magnesium/aluminium-inneholdende antacida/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 74 %</p> <p>C<sub>max</sub> ↓ 72 %</p> <p>(Kompleks-binding til polyvalente ioner)</p>	Magnesium/aluminium-inneholdende antacida bør tas godt adskilt i tid fra administrasjon av Dovato (minst 6 timer før eller 2 timer etter).
Kalsiumtilskudd/Dolutegravir (fastende inntak)	<p>Dolutegravir ↓</p> <p>AUC ↓ 39 %</p> <p>C<sub>max</sub> ↓ 37 %</p> <p>C<sub>24</sub> ↓ 39 %</p>	Når Dovato tas med mat, kan det tas samtidig med tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium.

	(Kompleks-binding til polyvalente ioner)	Hvis Dovato tas i fastende tilstand, bør slike tilskudd tas minst 6 timer før eller 2 timer etter inntak av Dovato.
Jerntilskudd/Dolutegravir (fastende inntak)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Kompleks-binding til polyvalente ioner)	De oppgitte reduksjonene i eksponering for dolutegravir ble observert ved inntak av dolutegravir og disse tilskuddene under fastende betingelser. Endringene i eksponering etter inntak med mat samtidig med kalsium- eller jerntilskudd ble modifisert av effekten av mat, som resulterer i en eksponering lik den oppnådd med dolutegravir administrert i fastende tilstand.
Multivitaminer (som inneholder kalsium, jern og magnesium) Dolutegravir (fastende inntak)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Kompleks-binding til polyvalente ioner)	
<i>Protonpumphemmere</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>t</sub> ↑ 17 %	Ingen dosejustering er nødvendig.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Når koadministrert med dolutegravir 50 mg QD: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Når koadministrert med dolutegravir 50 mg BID: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	En dosejustering for metformin bør vurderes ved oppstart og seponering av koadministrasjon av Dovato med metformin for å opprettholde glykemisk kontroll. Hos pasienter med moderat nyresvikt bør en dosejustering av metformin vurderes når det koadministreres med Dovato grunnet en økt risiko for laktacidose hos pasienter med moderat nyresvikt grunnet økt metformin-konsentrasjon (se pkt. 4.4).
<i>Naturlegemidler</i>		
Johannesurt/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke studert. Nedgang forventet pga. induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymene, en lignende reduksjon i eksponering som observert med karbamazepin er forventet).	Anbefalt dose av dolutegravir er 50 mg to ganger daglig når det koadministreres med Johannesurt. Siden Dovato er en fast dosekombinasjon, bør en tablett på 50 mg dolutegravir gis som tilleggsdose, omtrent 12 timer etter Dovato så lenge Johannesurt koadministrasjon pågår (en separat formulering av dolutegravir er tilgjengelig for denne dosejusteringen, se pkt. 4.2).

<i>Orale kontraseptiva</i>		
Etinyløstradiol (EØ) og norgestromin (NGMN)/ Dolutegravir	Effekt av dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Effekt av dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir hadde ingen farmakodynamisk effekt på luteniserende hormon (LH), follikkelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Ingen dosejustering av orale kontraseptiva er nødvendig når det koadministreres med Dovato.

### Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Fertile kvinner

Fertile kvinner bør få råd om den potensielle risikoen for nevrالرrørdefekter med dolutegravir (en komponent i Dovato, se nedenfor), inkludert vurdering av effektiv prevensjon.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid, skal fordelene og risikoene ved fortsatt behandling med Dovato drøftes med pasienten.

### Graviditet

Sikkerhet og effekt av et kombinasjonsregime har ikke blitt studert under graviditet.

Humane data fra en studie av fødselsutfall i Botswana viser en liten økning av nevrالرrørdefekter; 7 tilfeller av 3591 nedkomster (0,19 %; 95 % KI 0,09 %, 0,40 %) hos mødre eksponert for regimer som inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning sammenlignet med 21 tilfeller av 19 361 nedkomster (0,11 %; 95 % KI 0,07 %, 0,17 %) for kvinner eksponert for regimer som ikke inneholder dolutegravir ved tidspunkt for befruktning.

Forekomsten av nevrالرrørdefekter i den generelle befolkningen ligger i området 0,5-1 tilfelle per 1000 levende fødsler (0,05-0,1 %). De fleste nevrالرrørdefekter oppstår innen de første 4 ukene av embryoutvikling etter befruktning (ca. 6 uker etter siste menstruasjonsperiode). Hvis en graviditet bekreftes i første trimester under behandling med Dovato, skal fordeler og risikoer ved fortsatt behandling med Dovato sammenlignet med bytte til et annet antiretroviralt regime drøftes med pasienten, hvor det tas hensyn til gestasjonsalderen og den kritiske tidsperioden for utvikling av nevrالرrørdefekt.

Data som er analysert fra Antiretroviral Pregnancy Registry, tyder ikke på økt risiko for større medfødte misdannelser hos mer enn 600 kvinner som ble eksponert for dolutegravir under graviditeten, men er foreløpig utilstrekkelige for vurdering av risikoen for nevrالرrørdefekter.

I reproduksjonstoksikologiske studier hos dyr ble det ikke identifisert noen negativ påvirkning på utvikling, inkludert nevrالرrørdefekt (se pkt. 5.3).

Mer enn 1000 utfall fra eksponering for dolutegravir under andre og tredje trimester av graviditet indikerer ingen økt risiko for toksisitet hos foster eller nyfødt. Dovato skal bare brukes under andre og tredje trimester av graviditet når den forventede nytten veier opp for den potensielle risikoen for fosteret.

Dolutegravir krysser over i placenta hos mennesker. Hos hiv-smittede gravide kvinner var median føtal navlestrengkonsentrasjon av dolutegravir omtrent 1,3 ganger høyere sammenlignet med mors perifere plasmakonsentrasjon.

Det er utilstrekkelig informasjon om effekten av dolutegravir hos nyfødte.

En stor mengde data på bruk av lamivudin hos gravide kvinner (mer enn 5200 utfall fra første trimester) indikerer ingen degenerativ toksisitet.

Dyrestudier viser at lamivudin kan hemme cellulær DNA-replikasjon (se pkt. 5.3). Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

#### *Mitokondriell dysfunksjon*

Nukleosid- og nukleotidanaloger har vist å forårsake ulik grad av mitokondriell skade *in vitro* og *in vivo*. Det har blitt rapportert om mitokondriell dysfunksjon hos hiv-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnatalt for nukleosidanaloger (se pkt. 4.4).

#### Amming

Dolutegravir blir skilt ut i små mengder i morsmelk hos mennesker (en median dolutegravir morsmelk til mors plasma ratio på 0,033 er vist). Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av dolutegravir på nyfødte/spedbarn.

Basert på mer enn 200 mor/barn-par behandlet mot hiv, er serumkonsentrasjoner av lamivudin veldig lave hos ammede spedbarn av mødre behandlet mot hiv (< 4 % av maternale serumkonsentrasjoner) og avtar progressivt til nivåer som ikke er detekterbare når ammede spedbarn blir 24 uker gamle. Det er ingen data tilgjengelig på sikkerheten av lamivudin når det administreres til babyer som er mindre enn tre måneder gamle.

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

#### Fertilitet

Det finnes ingen data på effektene av dolutegravir eller lamivudin på mannlig eller kvinnelig fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen klinisk relevante effekter av dolutegravir eller lamivudin på fertilitet hos hann- eller hunddyr (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Dovato har ingen eller minimal påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør informeres om at svimmelhet og søvnighet har blitt rapportert under behandling med dolutegravir. Pasientens kliniske tilstand og bivirkningsprofilen til Dovato bør tas i betraktning ved vurdering av pasientens evne til å kjøre eller bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De oftest rapporterte bivirkningene er hodepine (3 %), diaré (2 %), kvalme (2 %) og insomni (2 %).

Den mest alvorlige bivirkningsreaksjonen rapportert med Dolutegravir var en hypersensitivitetsreaksjon som inkluderte utslett og alvorlige levereffekter (se pkt. 4.4).

### Bivirkningstabell

Bivirkningene fra kliniske studier og etter markedsføring er listet opp i tabell 2 etter kroppssystemer, organklasser og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

**Tabell 2** Oppsummering av bivirkninger av Dovato basert på kliniske studier og erfaring etter markedsføring med Dovato og de individuelle virkestoffene

Frekvens	Bivirkning
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer:</i>	
Mindre vanlige:	nøytropeni, anemi, trombocytopeni
Svært sjeldne:	aplasi av røde blodceller
<i>Forstyrrelser i immunsystemet:</i>	
Mindre vanlige:	hypersensitivitet (se pkt. 4.4), immunt rekonstitueringssyndrom (se pkt. 4.4)
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Veldig sjeldne:	laktacidose
<i>Psykiatriske lidelser:</i>	
Vanlige:	depresjon, angst, insomnia, unormale drømmer
Mindre vanlige:	Selv mordstanker*, selvmordsforsøk*, panikkanfall *spesielt hos pasienter med depresjon eller psykiatriske lidelser i anamnesen.
Sjeldne:	fullført selvmord*  *særlig hos pasienter med en tidligere depresjon eller psykisk lidelse.
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hodepine
Vanlige:	svimmelhet, somnolens
Svært sjeldne:	perifer nevropati, parestesi
<i>Gastrointestinal forstyrrelser:</i>	
Svært vanlige:	kvalme, diaré
Vanlige:	oppkast, flatulens, magesmerte/ubehag
Sjeldne:	pankreatitt
<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	



Vanlige:	Forhøyet alanin aminotransferase (ALAT) og/eller aspartat aminotransferase (ASAT)
Mindre vanlige:	hepatitt
Sjeldne	akutt leversvikt <sup>1</sup> , økt bilirubin <sup>2</sup>
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Vanlige:	utslett, pruritus, alopeci
Sjeldne:	angioødem
<i>Muskel/skjelett og bindevevssykdommer:</i>	
Vanlige:	artralgi, muskelsykdommer (inkludert myalgi)
Sjeldne:	rabdomyolyse
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Vanlige:	fatigue
<i>Undersøkelser:</i>	
Vanlige:	forhøyet kreatinfosfokinase (CPK), vektøkning
Sjeldne:	forhøyet amylase
<sup>1</sup> Denne bivirkningen ble identifisert gjennom overvåkning etter markedsføringstillatelse for dolutegravir i kombinasjon med andre ARVer. Frekvenskategorien sjeldne ble estimert basert på rapporter etter markedsføring. <sup>2</sup> I kombinasjon med med økte transaminaser	

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Endringer i laboratorieverdier*

Dolutegravir har blitt assosiert med en økning i serumkreatinin som forekom i den første uken av behandling når det ble administrert med andre antiretrovirale legemidler. Økninger i serumkreatinin forekom innen de første fire ukene av behandling med dolutegravir pluss lamivudin og forble stabil gjennom 48 uker. I de sammenslåtte GEMINI-studiene ble en gjennomsnittlig endring fra baseline på 10,3 µmol/l (variasjonsbredde: -36,3 til 55,7 µmol/l) sett etter 48 uker av behandling. Disse endringene er koblet til den hemmende effekten av dolutegravir på renale tubulære transportere av kreatinin. Endringene anses ikke som klinisk relevante og reflekterer ikke en endring i glomerulær filtrasjonshastighet.

#### *Koinfeksjon med hepatitt B eller C*

I fase III-studiene for dolutegravir alene var pasienter med hepatitt B og/eller C koinfeksjon tillatt å delta gitt at baseline leververdier ikke oversteg 5 ganger øvre grense av normal (ULN). Totalt sett var sikkerhetsprofilen hos pasienter koinfisert med hepatitt B og/eller C lignende den observert hos pasienter uten hepatitt B og/eller C koinfeksjon, selv om verdiene for ASAT og ALAT abnormaliteter var høyere i undergruppen med hepatitt B og/eller C koinfeksjon for alle behandlingsgrupper. Leververdiøkninger som samsvarer med immunt rekonstitueringsyndrom ble observert hos noen personer med hepatitt B og/eller C koinfeksjon ved oppstart av behandling med dolutegravir, spesielt hos de med seponert anti-hepatitt B-behandling (se pkt. 4.4).

#### *Metabolske parametre*

Vekt og nivå av blodlipider og glukose kan øke under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

### *Osteonekrose*

Tilfeller av osteonekrose har blitt rapportert, spesielt hos pasienter med generelt anerkjente risikofaktorer, avansert hiv-sykdom eller langvarig eksponering for CART. Frekvensen av dette er ukjent (se pkt. 4.4).

### *Immunt responssyndrom*

Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon mot asymptomatiske eller residiverende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom eller autoimmun hepatitt) har også blitt rapportert; imidlertid er rapportert tid til debut varierende, og disse tilfellene kan oppstå mange måneder etter oppstart av behandling (se pkt. 4.4).

### Pediatriisk populasjon

Det er ingen data fra kliniske studier på effektene av Dovato hos den pediatriiske populasjonen. Individuelle virkestoffer har blitt undersøkt hos ungdom (12 til 17 år).

Basert på begrenset tilgjengelig data med dolutegravir alene eller lamivudin alene brukt i kombinasjon med andre antiretrovirale midler for å behandle ungdom (12 til 17 år), var det ingen typer bivirkninger i tillegg til de som ble observert i den voksne populasjonen.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ingen spesifikke symptomer eller tegn har blitt identifisert etter akutt overdose med dolutegravir eller lamivudin utover de som er listet som bivirkninger.

Det finnes ingen spesifikk behandling for en overdose med Dovato. Hvis en overdose skulle forekomme bør pasienten gis støttende behandling med nødvendig oppfølging inkludert monitorering av vitale tegn og EKG (QT-intervall) om nødvendig. Siden lamivudin er dialyserbart, kan kontinuerlig hemodialyse brukes i behandling av en overdose selv om dette ikke er studert. Siden dolutegravir er sterkt bundet til plasmaproteiner, er det usannsynlig at signifikante mengder kan fjernes ved dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale legemidler for systemisk bruk, antivirale legemidler for behandling av hiv-infeksjoner, kombinasjoner. ATC-kode: J05AR25

#### Virkningsmekanisme

Dolutegravir hemmer hiv-integrase ved å binde seg til integrasens aktive sete og blokkere trinnet for strengoverføring i retroviral deoksyribonukleinsyre (DNA) integrasjon som er vesentlig for hiv-replikasjonssyklusen.

Via sin aktive metabolitt 5'-trifosfate (en analog for cytidin), hemmer lamivudin revers transkriptase av hiv-1 og hiv-2 gjennom inkorporering av monofosfatformen til den virale DNA-kjeden, som

resulterer i kjedeterminering. Lamivudin trifosfat viser signifikant lavere affinitet for vertcellens DNA-polymeraser.

### Farmakodynamiske effekter

#### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Dolutegravir og lamivudin har vist å hemme replikasjon av lab-stammer og kliniske isolater av hiv i et antall celletyper, inkludert transformerte T-cellelinjer, monocytt/makrofag-deriverte linjer og primære kulturer av aktiverte perifere mononukleære blodceller (PMBCer) og monocytt/makrofager.

Konsentrasjonen av virkestoff som er nødvendig for å påvirke viral replikasjon med 50 % (IC<sub>50</sub> – halv maksimal inhibitorisk konsentrasjon) varierte med virus og vertscelletepe.

IC<sub>50</sub> for dolutegravir i forskjellige laboratoriestammer ved bruk av PBMC var 0,5 nM, og ved bruk av MT-4 celler i området 0,7-2 nM. Lignende IC<sub>50</sub>-verdier ble sett for kliniske isolater uten noen store forskjeller mellom subtype; i et oppsett med 24 hiv-1-isolater av type A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var gjennomsnittlige IC<sub>50</sub>-verdier 0,2 nM (variasjonsbredde 0,02-2,14). Den gjennomsnittlige IC<sub>50</sub> for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (variasjonsbredde 0,09-0,61).

Median eller gjennomsnittlige IC<sub>50</sub>-verdier for lamivudin mot lab-stammer av hiv-1 varierte i området 0,007 til 2,3 µM. Gjennomsnittlig IC<sub>50</sub> mot lab-stammer av hiv-2 (LAV2 og EHO) i området 0,16 til 0,51 µM for lamivudin. IC<sub>50</sub>-verdier for lamivudin mot hiv-1 subtyper (A-G) i området 0,001 til 0,170 µM, mot gruppe O fra 0,030 til 0,160 µM og mot hiv-2 isolater fra 0,002 til 0,120 µM i perifere mononukleære blodceller.

Hiv-1 isolater (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; og subtype C eller CRF\_AC, n=13) fra 37 ubehandlede pasienter i Afrika og Asia var mottakelige for lamivudin (IC<sub>50</sub> variasjonsbredde < 3,0). Gruppe O isolater fra antivirale naïve pasienter testet for lamivudin-aktivitet var svært sensitive.

#### *Effekt av humant serum*

I 100 % humant serum var den gjennomsnittlige proteinfoldendring for dolutegravir 75 ganger høyere, noe som resulterer i proteinjustert IC<sub>90</sub> på 0,064 µg/ml. Lamivudin utviser lineær farmakokinetikk ved den terapeutiske doserekkevidden og viser lav plasmaproteinbinding (mindre enn 36 %).

### Resistens

Dovato er indisert ved fravær av dokumentert eller mistenkt resistens for integrasehemmer-klassen og for lamivudin (se pkt. 4.1). For informasjon rundt in vitro resistens, og kryssresistens til andre midler i integrase- og NRTI-klassen, vennligst referér til SPC for dolutegravir og lamivudin.

Ingen av de tolv forsøkspersonene i dolutegravir pluss lamivudin-gruppen, eller de ni forsøkspersonene i dolutegravir pluss tenofovir disoproksil/emtricitabin FDC-gruppen, som møtte de virologiske tilbaketrekningsekriteriene til uke 144 i GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543) studiene hadde behandlingstrengende integrasehemmer- eller NRTI-klasse-resistens.

Hos tidligere ubehandlede pasienter som fikk dolutegravir + 2 NRTI i fase IIb og fase III, ble det ikke sett noen utvikling av resistens mot integraseklassen, eller mot NRTI-klassen (n=1118, oppfølging på 48-96 uker).

### Effekter på elektrokardiogram

Ingen relevante effekter ble sett med dolutegravir på QTc-intervallet ved doser som oversteg den kliniske dosen med omtrent tre ganger. En tilsvarende studie ble ikke utført med lamivudin.

## Klinisk effekt og sikkerhet

### *Antiretroviralt naïve forsøkspersoner*

Effekten av Dovato støttes av data fra 2 identiske 148-ukers, fase III, randomiserte, dobbeltblindede, multisenter, parallellgruppe, kontrollerte, non-inferiority-studier GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543). Totalt 1433 hiv-1 infiserte, antiretroviralt behandlingsnaive voksne personer fikk behandling i studiene. Personer ble inkludert med en screening plasma hiv-1 RNA på 1000 k/ml til  $\leq 500\,000$  k/ml. Personene ble randomisert til et regime med to legemidler med dolutegravir 50 mg pluss lamivudin 300 mg én gang daglig eller dolutegravir 50 mg pluss tenofovir disoproksil/emtricitabin 245/200 mg én gang daglig. Det primære effekt-endeponket for hver GEMINI-studie var andelen av personer med plasma hiv-1 RNA  $< 50$  kopier/ml ved uke 48 (Snapshot algoritme for ITT-E populasjonen). Dobbelblindet behandling fortsatte frem til uke 96, etterfulgt av «open label»-behandling frem til uke 148.

Ved baseline i den samlede analysen, var median alder på 33 år. 15 % var kvinner, 69 % var hvite, 9 % var CDC stadi 3 (aids), 20 % hadde hiv-1 RNA  $> 100\,000$  kopier/ml, og 8 % hadde CD4+ celleantall mindre enn 200 celler per  $\text{mm}^3$ ; disse karakteristikene var like mellom studiene og behandlingsarmene.

I den primære analysen i uke 48 var dolutegravir pluss lamivudin non-inferior til dolutegravir pluss tenofovir disoproksil/emtricitabin FDC i GEMINI-1 og GEMINI-2 studiene. Dette ble støttet av den samlede analysen, se Tabell 3.

**Tabell 3: Virologiske utfall av randomisert behandling i GEMINI ved uke 48 (Snapshot-algoritme)**

	<b>GEMINI-1 og GEMINI-2 samlede data*</b>	
	<b>DTG + 3TC N=716</b>	<b>DTC + TDF/FTC N=717</b>
<b>Hiv-1 RNA <math>&lt; 50</math> kopier/ml</b>	91 %	93 %
<b>Behandlingsforskjell<sup>†</sup> (95% konfidensintervaller)</b>	-1,7 (-4,4, 1,1)	
<b>Virologisk non-respons</b>	3 %	2 %
<u>Grunner</u>		
Data i vindu og $\geq 50$ kopier/ml	1 %	$< 1$ %
Seponering grunnet mangel på effekt	$< 1$ %	$< 1$ %
Seponering av andre grunner og $\geq 50$ kopier/ml	$< 1$ %	$< 1$ %
Endring i ART	$< 1$ %	$< 1$ %
<b>Ikke-virologisk data ved uke 48 vindu</b>	6 %	5 %
<u>Grunner</u>		
Seponert studie grunnet bivirkninger eller død	1 %	2 %
Seponert studie av andre grunner	4 %	3 %
Manglende data men i studie	$< 1$ %	0 %
<b>Hiv-1 RNA <math>&lt; 50</math> kopier/ml baselinekovariater</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Baseline plasma viral mengde (kopier/ml)</b>		
$\leq 100,000$	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
$> 100,000$	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
<b>Baseline CD4+ (celler/ <math>\text{mm}^3</math>)</b>		
$\leq 200$		51 / 55 (93 %)

> 200	50 / 63 (79 %) 605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
<b>Hiv-1 subtype</b>		
B	424 / 467 (91 %)	452 / 488 (93 %)
A	84 / 86 (98 %)	74 / 78 (95 %)
Annet	147 / 163 (90 %)	143 / 151 (95 %)
<b>Kjønn</b>		
Mann	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Kvinne	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
<b>Rase</b>		
Hvit	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afrikansk-amerikansk/afrikansk herkomst/andre	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

\*Resultater av den samlede analysen samsvarer med de individuelle studiene, for hvert primære endepunkt (forskjell i andel < 50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA i uke 48 basert på Snapshot-algoritme for dolutegravir pluss lamivudin mot dolutegravir pluss tenofovir disoproksil/emtricitabin FDC) ble møtt. Den justerte forskjellen var -2,6 (95 % KI: -6,7; 1,5) for GEMINI-1 og -0,7 (95 % KI: -4,3; 2,9) for GEMINI-2 med en prespesifisert non-inferiority margin på 10 %.

† Basert på CMH-stratifiserte analyser justert for følgende baseline stratifikasjonsfaktorer: Plasma hiv-1 RNA ( $\leq 100\,000$  k/ml mot  $> 100\,000$  k/ml) og CD4+ celleantall ( $\leq 200$  celler/mm<sup>3</sup> mot  $> 200$  celler/mm<sup>3</sup>). Samlet analyse også stratifisert på studie. Vurdert ved bruk av non-inferiority margin på 10 %.

N = Antall personer i hver behandlingsgruppe

I uke 96 og i uke 144 i GEMINI-studiene var nedre grense av 95 % konfidensintervall for den justerte behandlingsforskjellen for andelen pasienter med hiv-1 RNA < 50 kopier/ml (Snapshot) større enn non-inferiority margin på -10 %, for de enkelte studiene samt for samlet analyse, se tabell 4.

**Tabell 4 Virologisk utfall av randomisert behandling i GEMINI ved uke 96 og 144 (Snapshot-algoritme)**

	<b>GEMINI-1 og GEMINI-2 samlede data*</b>			
	<b>DTG + 3TC N=716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N=717</b>	<b>DTG + 3TC N=716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N=717</b>
	Uke 96		Uke 144	
<b>Hiv-1 RNA &lt;50 kopier/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Behandlingsforskjell† (95 % konfidensintervaller)</b>	-3,4 % (-6,7, 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Virologisk non-respons</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Grunner</u>				
Data i vindu, $\geq 50$ k/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Seponert grunnet mangel på effekt	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Seponert av andre grunner og $\geq 50$ k/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Endring i ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

<b>Ikke-virologisk data ved uke 96/uke 144 vindu</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<b>Grunner</b>				
Seponert studie grunnet bivirkninger eller død	3 %	3 %	4 %	4 %
Seponert studie av andre grunner	8 %	5 %	11 %	9 %
Ikke fulgt opp	3 %	1 %	3 %	3 %
Trakk samtykke	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokollavvik	1 %	1 %	2 %	1 %
Beslutning fra leger	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Manglende data i vindu, i studien	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

\* Resultater av den samlede analysen samsvarer med de individuelle studiene.

† Basert på CMH-stratifiserte analyser justert for følgende baseline stratifikasjonsfaktorer: Plasma hiv-1 RNA ( $\leq 100\,000$  k/ml mot  $> 100\,000$  k/ml) og CD4+ celleantall ( $\leq 200$  celler/mm<sup>3</sup> mot  $>200$  celler/mm<sup>3</sup>). Samlet analyse også stratifisert på studie. Vurdert ved bruk av non-inferiority margin på 10 %.

N = Antall personer i hver behandlingsgruppe

Gjennomsnittlig økning i antall CD4+-celler gjennom uke 144 var 302 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir pluss lamivudin armen og 300 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir pluss tenofovir/emtricitabin armen.

#### *Virologisk supprimerte forsøkspersoner*

Effekten av dolutegravir/lamivudin i virologisk supprimerte forsøkspersoner støttes av data fra en randomisert, åpen studie (TANGO (204862)). Totalt 741 voksne hiv-1 infiserte forsøkspersoner, uten bevis på resistens mot NRTI eller integrasehemmer (INSTI) klasse og som var på et stabilt suppresserende tenofovir alafenamid-basert regime (TBR), fikk behandling i studiene. Forsøkspersoner ble randomisert i en 1:1 ratio for å få dolutegravir/lamivudin FDC eller fortsette med TBR i opptil 200 uker. Randomisering var stratifisert av baseline «core agent class» (proteasehemmer (PI), INSTI, eller ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer (NNRTI)). Det primære effektendepunktet var andel av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA  $\geq 50$  k/ml (virologisk ikke-responsiv) ifølge FDA Snapshot-kategorien i uke 48 (justert for randomisering-stratifiseringsfaktor).

Ved baseline var median alder av forsøkspersoner 39 år, 8 % var kvinner og 21 % ikke-hvite, 5 % var CDC klasse C (aids) og 98 % av forsøkspersoner hadde baseline CD4+ celleantall  $\geq 200$  celler/mm<sup>3</sup>; disse karakteristikene samsvarte mellom behandlingsarmene. Forsøkspersoner hadde brukt ART i en median på rundt 3 år før dag 1. Rundt 80 % brukte INSTI-basert TBR (hovedsakelig elvitegravir/c) ved baseline.

I den primære 48 ukers analysen var dolutegravir/lamivudin ikke-inferior for TBR, der  $< 1$  % av forsøkspersoner i begge armene opplevde virologisk svikt (hiv-1 RNA  $\geq 50$  k/ml) ved uke 48 (tabell 5).

**Tabell 5 Virologisk utfall av randomisert behandling i TANGO ved uke 48 (snapshot-algoritme)**

	<b>DTG/3TC N=369</b>	<b>TBR N=372</b>
<b>Hiv-1 RNA &lt;50 kopier/ml*</b>	93 %	93 %
<b>Virologisk ikke-responsiv (≥50 kopier/ml)**</b>	< 1 %	< 1 %
<b>Behandlingsforskjell† (95 % konfidensintervaller)</b>	-0,3 (-1,2, 0,7)	
<u>Grunner til non-respons:</u>		
Data i vindu og ≥50 kopier/ml	0 %	0 %
Seponering grunnet mangel på effekt	0 %	< 1 %
Seponering av andre grunner og ≥50 kopier/ml	< 1 %	0 %
Endring i ART	0 %	0 %
<b>Ikke-virologisk data ved uke 48 vindu</b>	7 %	6 %
<u>Grunner</u>		
Seponert studie grunnet bivirkninger eller død	3 %	< 1 %
Seponert studie for andre grunner	3 %	6 %
Manglende data, men i studie	0 %	< 1 %

\*Basert på en 8 % non-inferiority margin, DTG/3TC er ikke-inferior i forhold til TBR ved uke 48 i den sekundære analysen (andel av forsøkspersoner som oppnår <50 kopier/ml plasma hiv-1 RNA)

\*\*Basert på en 4 % non-inferiority margin, DTG/3TC er ikke-inferior i forhold til TBR ved uke 48 i den primære analysen (andel av forsøkspersoner med plasma hiv-1 RNA ≥50 k/ml).

†Basert på CMH-stratifisert analyse justert for baseline tredje legemiddelklasse (PI, NNRTI, INSTI).

N = Antall forsøkspersoner i hver behandlingsgruppe; TBR = tenofovir alafenamid-basert regime.

Behandlingsutfall mellom behandlingsarmene ved uke 48 samsvarte over stratifiseringsfaktor, baseline tredje legemiddelklasse og over subgrupper basert på alder, kjønn, rase, baseline CD4+-celleantall, CDC hiv sykdomsstadie og land. Median endring fra baseline i CD4+ antall ved uke 48 var 22,5 celler per mm<sup>3</sup> hos forsøkspersoner som byttet til dolutegravir/lamivudin og 11,0 celler per mm<sup>3</sup> hos forsøkspersoner som fortsatte med TBR.

Ved uke 96 i TANGO-studien var andelen av forsøkspersoner med hiv-1 RNA ≥ 50 k/ml (Snapshot) henholdsvis 0,3 % og 1,1 % i dolutegravir/lamivudin og TBR gruppene. Basert på en non-inferiority margin på 4 % forble dolutegravir/lamivudin non-inferior til TBR, da øvre grense av 95 % KI for den justerte behandlingsforskjellen (-2,0 %, 0,4 %) var mindre enn 4 % for ITT E populasjonen.

Median endring fra baseline i CD4+ T-celleantall ved uke 96 var 61 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir/lamivudin armen og 45 celler/mm<sup>3</sup> i TBR armen.

Ved uke 144 var andelen av forsøkspersoner med hiv-1 RNA ≥50 k/ml (Snapshot) henholdsvis 0,3 % og 1,3 % i dolutegravir/lamivudine armen og TBR gruppene. Basert på non-inferiority marginer på 4 % forble dolutegravir/lamivudine non-inferior til TBR, da øvre grense av 95 % KI for den justerte behandlingsforskjeller (-2,4 %, 0,2 %) var mindre enn 4 % for ITT E populasjonen.

Median endring fra baseline i CD4+ T-celleantall ved uke 144 var 36 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir/lamivudin armen og 35 celler/mm<sup>3</sup> i TBR armen.

#### Pediatrik populasjon

Effekten av Dovato, eller den doble behandlingen av dolutegravir pluss lamivudin (hver for seg) har ikke blitt studert hos barn eller ungdom.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å sende inn resultater fra studier med Dovato i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen i behandlingen av hiv-infeksjon.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Når Dovato ble sammenlignet med dolutegravir 50 mg koadministrert med lamivudin 300 mg, ble bioekvivalens for  $C_{\max}$  oppnådd ved administrering i fastende tilstand. Dolutegravir  $AUC_{0-t}$  var 16 % høyere for Dovato enn for dolutegravir 50 mg koadministrert med lamivudin 300 mg. Denne økningen anses ikke som klinisk relevant.

Når Dovato ble sammenlignet med dolutegravir 50 mg koadministrert med lamivudin 300 mg, ble bioekvivalens for AUC oppnådd ved administrering i fastende tilstand. Lamivudin  $C_{\max}$  for Dovato var 32 % høyere enn lamivudin 300 mg gitt sammen med dolutegravir 50 mg. Den høyere lamivudin  $C_{\max}$ , anses ikke som klinisk relevant.

### Absorpsjon

Dolutegravir og lamivudin absorberes raskt etter oral administrasjon. Den absolutte biotilgjengeligheten av dolutegravir har ennå ikke blitt etablert. Den absolutte biotilgjengeligheten av lamivudin hos voksne er omtrent 80 - 85 %. For Dovato, var median tid til maksimal plasmakonsentrasjon ( $t_{\max}$ ) 2,5 timer for dolutegravir og 1,0 time for lamivudin, når dosert under fastende betingelser.

Eksposering for dolutegravir var tilsvarende mellom friske frivillige og hiv-1-infiserte personer. Hos hiv-1-infiserte voksne personer var steady-state farmakokinetiske parametre (geometrisk gjennomsnitt [%CV]) basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ ,  $C_{\max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  og  $C_{\min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Etter flerdoseadministrasjon av lamivudin 300 mg oralt én gang daglig i syv dager var gjennomsnittlig (CV) steady-state  $C_{\max}$  2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %) og gjennomsnittlig (CV)  $AUC_{(0-24)}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$  (21 %).

Administrasjon av en enkelt dose Dovato tablett med et fettrikt måltid økte dolutegravir  $AUC_{(0-\infty)}$  og  $C_{\max}$  med henholdsvis 33 % og 21 %, og senket lamivudin  $C_{\max}$  med 30 % sammenlignet med fastende betingelser. Lamivudin  $AUC_{(0-\infty)}$  ble ikke påvirket av et fettrikt måltid. Disse endringene er ikke klinisk signifikante. Dovato kan administreres med eller uten mat.

### Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolumet for dolutegravir er 17 - 20 liter. Intravenøse studier med lamivudin viste at gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum er 1,3 l/kg.

Dolutegravir har høy bindingsgrad (> 99 %) til humane plasmaproteiner basert på *in vitro* data. Binding av dolutegravir til plasmaproteiner er uavhengig av dolutegravirkonsentrasjon. Total legemiddelrelatert blod- og plasmaradioaktivitet konsentrasjonsratio var gjennomsnittlig fra 0,441 til 0,535, som indikerer minimal assosiasjon av radioaktivitet med cellulære blodkomponenter. Fri fraksjon av dolutegravir i plasma er økt ved lave nivåer av serumalbumin (< 35 g/l) som sett hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon. Lamivudin viser lineær farmakokinetikk over det terapeutiske doseområdet og utviser begrenset plasmaproteinbinding *in vitro* (< 16 % - 36 % for serumalbumin).

Dolutegravir og lamivudin er tilstede i cerebrospinalvæske (CSF). Hos 13 behandlingsnaive forsøkspersoner som fikk et stabilt regime av dolutegravir pluss abakavir/lamivudin, var dolutegravirkonsentrasjon i CSF gjennomsnittlig 18 nanog/ml (sammenlignbar til ubundet plasmakonsentrasjon, og over  $IC_{50}$ ). Gjennomsnittlig ratio av lamivudinkonsentrasjon i CSF/serum 2-4 timer etter oral administrasjon var omtrent 12 %. Graden av CNS-penetrasjon for lamivudin, og sammenhengen med klinisk effekt er uklart.



Dolutegravir er tilstede i kvinnelig og mannlig genitalier. AUC i cervikovaginal væske, cervikalt vev og vaginalt vev var 6-10 % av det som korresponderte til plasma ved likevekt. AUC var 7 % i sæd og 17 % i rektalt vev av det som korresponderte til plasma ved likevekt.

### Biotransformasjon

Dolutegravir metaboliseres primært via UGT1A1 og med en mindre CYP3A-komponent (9,7 % av total dose administrert i en human masse-balansetest). Dolutegravir er den dominerende sirkulerende komponent i plasma; renal eliminasjon av uendret legemiddel er lav (< 1 % av dosen). Femtitte % av total oral dose utskilles uendret i feces. Det er ukjent om alt eller deler av dette skyldes uabsorbert aktiv substans eller gallesekresjon av glukuronidatkonjugat, som videre degraderes til å danne modersubstansen i magelumen. Trettito % av den totale orale dosen utskilles i urinen, representert av enten glukuronid av dolutegravir (18,9 % av total dose), N-deakyleringsmetabolitt (3,6 % av total dose), og en metabolitt dannet ved oksidering av benzyrisk karbon (3,0 % av total dose).

Metabolisme av lamivudin er en liten del av eliminasjonsveien. Lamivudin fjernes hovedsakelig via renal ekskresjon som uendret lamivudin. Sannsynligheten for metabolske legemiddelinteraksjoner med lamivudin er liten på grunn av liten grad av hepatisk metabolisme (5-10 %).

### Legemiddelinteraksjoner

*In vitro* viste ikke dolutegravir noen direkte eller svak hemming ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) av enzymene cytokrom P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 eller UGT2B7, eller transporterne Pgp, BCRP, BSEP, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, «multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 eller MRP4. *In vitro* induserte ikke dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4. Basert på disse data forventes det ikke at dolutegravir påvirker farmakokinetikken av legemidler som er substrater for viktige enzymer eller transportere (se pkt. 4.5).

*In vitro* var ikke dolutegravir et substrat for human OATP 1B1, OATP 1B3 eller OCT 1.

*In vitro* hemmet eller induserte ikke lamivudin CYP-zymer (som CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og demonstrerte ingen eller svak hemming på OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eller MATE2-K. Lamivudin forventes derfor ikke å påvirke plasmakonsentrasjoner av legemidler som er substrater for disse enzymene eller transporterne.

Lamivudin ble ikke signifikant metabolisert av CYP-zymer.

### Eliminasjon

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Tilsynelatende oral clearance (Cl/F) er omtrent 1 l/time hos hiv-infiserte pasienter basert på en farmakokinetisk populasjonsanalyse.

Observert lamivudin halveringstid er 18 til 19 timer. For pasienter som får lamivudin 300 mg én gang daglig var terminal intracellulær halveringstid for lamivudin-TP 16 til 19 timer. Gjennomsnittlig systematisk clearance for lamivudin er omtrent 0,32 l/t/kg, hovedsakelig via renal clearance (> 70 %) via det organiske kationtransportsystemet. Studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon viser at lamivudin eliminasjon påvirkes av renal dysfunksjon. Dosereduksjon er nødvendig for pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min (se pkt. 4.2).

### Farmakokinetiske/farmkodynamiske forhold

I en randomisert, dose-finnende studie, viste hiv-1-infiserte forsøkspersoner behandlet med dolutegravir monoterapi (ING11521) rask og doseavhengig antiviral aktivitet, med gjennomsnittlig

nedgang i hiv-1 RNA på 2,5 log<sub>10</sub> på dag 11 for 50 mg dose. Denne antivirale responsen ble opprettholdt for 3 til 4 dager etter den siste dosen i gruppen som fikk 50 mg.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Barn*

Farmakokinetikken av dolutegravir i 10 antiretrovirale behandlingserfarne hiv-1 infiserte ungdommer (12 til 17 år) viste at dolutegravir 50 mg én gang daglig resulterte i dolutegravir eksponering som var sammenlignbar med den observert hos voksne som fikk dolutegravir 50 mg én gang daglig.

Begrensede data er tilgjengelig for ungdommer som får én daglig dose på 300 mg lamivudin. Farmakokinetiske parametre er sammenlignbare med de som er rapportert hos voksne.

#### *Eldre*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse på data fra hiv-1 infiserte voksne viste at det var ingen klinisk relevant effekt av alder på dolutegravir.

Farmakokinetiske data for dolutegravir og lamivudin hos forsøkspersoner > 65 år gamle er begrenset.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Farmakokinetiske data har blitt innhentet for dolutegravir og lamivudin separat.

Renal clearance av uendret aktiv substans er en mindre eliminasjonsvei for dolutegravir. En studie av farmakokinetikken til dolutegravir ble utført på forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min). Ingen klinisk relevante farmakokinetiske forskjeller mellom forsøkspersoner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL<sub>cr</sub> < 30 ml/min) og tilsvarende friske frivillige ble observert. Dolutegravir har ikke blitt studert hos pasienter på dialyse, men forskjeller i eksponering er ikke forventet.

Studier med lamivudin viser at plasmakonsentrasjoner (AUC) er forhøyet hos pasienter med renal dysfunksjon på grunn av redusert clearance.

Basert på lamivudin data, anbefales ikke lamivudin for pasienter med kreatininclearance < 30 ml/min.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetiske data har blitt innhentet for dolutegravir og lamivudin separat.

Dolutegravir metaboliseres og elimineres primært av leveren. En enkelt dose på 50 mg dolutegravir ble administrert til 8 forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score B) og til 8 tilsvarende friske voksne kontroller. Samtidig som den totale dolutegravirkonsentrasjonen i plasma var lik, ble en 1,5- til 2 ganger økning i ubundet eksponering for dolutegravir sett hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske kontroller. Ingen dosejustering anses som nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Effekten av alvorlig nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til dolutegravir har ikke blitt studert.

Data fra pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon viser at lamivudins farmakokinetikk ikke signifikant påvirkes av hepatisk dysfunksjon.

#### *Polymorfisme i legemiddelmetaboliserende enzymer*

Det er ikke evidens for at vanlige polymorfismer i legemiddelmetaboliserende enzymer endrer farmakokinetikken til dolutegravir i en klinisk betydningsfull grad. I en metaanalyse der farmakogenomiske prøver ble samlet i kliniske studier av friske frivillige, hadde forsøkspersoner med UGT1A1 (n=7) genotyper som utviste lav metabolisme av dolutegravir en 32 % lavere clearance av dolutegravir og 46 % høyere AUC sammenlignet med forsøkspersoner med genotyper assosiert med normal metabolisme via UGT1A1 (n=41).

### *Kjønn*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse, basert på samlede farmakokinetiske data fra kliniske studier der dolutegravir ble gitt til voksne i kombinasjon med andre ARVer, ble det vist at kjønn ikke har klinisk relevant effekt på eksponeringen av dolutegravir eller lamivudin. Det er ikke evidens for at en dosejustering av dolutegravir eller lamivudin er nødvendig basert på effekten av kjønn på de farmakokinetiske parametrene.

### *Rase*

I en farmakokinetisk populasjonsanalyse, basert på samlede farmakokinetiske data fra kliniske studier der dolutegravir ble gitt til voksne i kombinasjon med andre ARVer, ble det vist at rase ikke har klinisk relevant effekt på eksponering av dolutegravir. Farmakokinetikken av dolutegravir etter en enkelt dose administrert oralt til japanske forsøkspersoner fremstår lik observerte parametre hos vestlige (US) forsøkspersoner. Det er ikke evidens for at en dosejustering av dolutegravir eller lamivudin er nødvendig basert på effekten av rase på de farmakokinetiske parametrene.

### *Koinfeksjon med hepatitt B eller C*

En farmakokinetisk populasjonsanalyse indikerte at en koinfeksjon med hepatitt C-virus ikke har noen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Det er begrenset farmakokinetiske data på forsøkspersoner med hepatitt B koinfeksjon (se pkt. 4.4).

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Det er ingen tilgjengelig data på effektene av kombinasjonen av dolutegravir og lamivudin hos dyr.

### Karsinogenese og mutagenese

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i *in vitro* tester hos bakterier og dyrkede celler fra pattedyr, eller i et *in vivo* mikronukleusassay med gnagere. Lamivudin var ikke mutagent i bakterielle tester, men konsistent med andre nukleosidanaloger, hemmer cellulær DNA-replikasjon i *in vitro* tester på pattedyr slik som «mouse lymphoma assay». Resultatene fra to *in vivo* mikronukleustester med rotter med lamivudin var negative. Lamivudin har ikke vist noen genotoksisk aktivitet i *in vivo* studier.

Det karsinogene potensialet av en kombinasjon av dolutegravir og lamivudin har ikke blitt testet. Dolutegravir var ikke karsinogent i langtidsstudier hos mus og rotter. Langvarige orale karsinogenitetsstudier hos rotter og mus viste ikke lamivudin noe karsinogent potensial.

### Studier på reproduksjonstoksisitet

I reproduksjonstoksisitetsstudier hos dyr er det vist at dolutegravir og lamivudin krysser placenta.

Oral administrasjon av dolutegravir til drektige rotter ved doser opp til 1000 mg/kg daglig fra dag 6 til 17 av drektighetsperioden medførte ingen maternell toksisitet, utviklingstoksisitet eller teratogenisitet (37,2 ganger den 50 mg humane kliniske eksponeringen basert på AUC etter én enkelt dose i fastende tilstand). Oral administrasjon av dolutegravir til drektige kaniner ved doser opp til 1000 mg/kg daglig fra dag 6 til 18 av drektighetsperioden medførte ingen utviklingstoksisitet eller teratogenisitet (0,55 ganger den 50 mg humane kliniske eksponeringen basert på AUC etter én enkelt dose i fastende tilstand). Hos kaniner, ble maternell toksisitet (nedsatt matinntak, lite/ingen feces/urin, supprimert økning i kroppsvekt) observert ved 1000 mg/kg (0,55 ganger den 50 mg humane kliniske eksponeringen basert på AUC etter én enkelt dose i fastende tilstand).

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men det var indikasjoner på en økning i tidlig embryonisk død hos kaniner ved relativt lave systemiske eksponeringer sammenlignbare med dem som ble oppnådd hos mennesker. En lignende effekt ble ikke sett hos rotter ved høyere systemiske eksponeringer.

Fertilitetsstudier hos rotter har vist at dolutegravir eller lamivudin ikke har noen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet.

### Repetert dosetoksitet

Effekten av langvarig daglig behandling med høye doser av dolutegravir har blitt undersøkt i en toksisitetsstudie på rotter med gjentatt oral dosering (opp til 26 uker) og på aper (opp til 38 uker). Den primære effekten av dolutegravir var gastrointestinal intoleranse eller irritasjon hos rotter og aper ved doser som gir systemiske eksponeringer på henholdsvis omtrent 28,5 og 1,1 ganger den 50 mg humane kliniske eksponeringen etter én enkelt dose i fastende tilstand basert på AUC. Fordi gastrointestinal (GI) intoleranse anses å forårsakes av lokal legemiddeladministrasjon, er mg/kg eller mg/m<sup>2</sup> hensiktsmessige metriske målinger for å bestemme sikkerheten for denne typen toksitet. GI intoleranse hos aper forekom ved 30 ganger ekvivalent human mg/kg dose (basert på menneske som veier 50 kg) og 11 ganger tilsvarende human mg/m<sup>2</sup> dose for total daglig klinisk dose på 50 mg.

## **6 FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpstoffer**

#### Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumstivelseglykolat  
Magnesiumstearat  
Mannitol (E 421)  
Povidon (K29/32)  
Natriumstearylfumarat

#### Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)  
Makrogol  
Titandioksid (E 171)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

Bokspakning

3 år.

Blisterpakning

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelse**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### **Bokspakning**

Ugjennomsiktig, hvit HDPE (high density polyethylene) boks lukket med barnesikret lokk av polypropylen, med en polyetylenbelagt induksjonsforsegling. Hver pakning består av en boks som inneholder 30 filmdrasjerte tabletter.

Flerpakninger inneholder 90 (3 bokser á 30) filmdrasjerte tabletter.

### **Blisterpakning**

Blisterstrimmel som består av poly(klortrifluoretylen) (PCTFE), begge sider laminert med en polyvinylkloridfilm (PVC), forseglet med barnesikret gjennomtrykks lukkefolie i aluminium ved bruk av en varmeforseglingslakk. Hver blisterpakning med 30 filmdrasjerte tabletter består av fire blisterstrimler som inneholder 7 filmdrasjerte tabletter og én blisterstrimmel som inneholder 2 filmdrasjerte tabletter.

Flerpakninger inneholder 90 (3 blisterpakninger á 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 1. juli 2019

## **10. OPPDATERINGSDATO:**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**BOKS YTTERKARTONG (KUN ENKELTPAKNINGER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1370/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

dovato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**BOKS YTTERKARTONG (KUN FLERPAKNINGER – MED «BLUE BOX»)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flerpakning: 90 (3 pakker á 30) tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP AmersfoortNederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1370/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

dovato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**BOKS INDRE KARTONG (UTEN «BLUE BOX» - DEL AV FLERPAKNING)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter. Del av flerpakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV  
Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP AmersfoortNederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1370/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

dovato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BOKSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG BLISTERPAKNING (KUN ENKELTPAKNINGER)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter  
dolutegravir/lamivudine

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatium tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1370/003

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

dovato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG BLISTERPAKNING (KUN FLERPAKNINGER – MED «BLUE BOX»)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter  
dolutegravir/lamivudine

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Flerpakning: 90 (3 pakker á 30) tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1370/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

dovato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**

**INDRE KARTONG BLISTERPAKNING (UTEN «BLUE BOX» - DEL AV FLERPAKNING)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter  
dolutegravir/lamivudine

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder dolutegravirnatrียม tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter. Del av flerpakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/19/1370/004

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

dovato

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BLISTERETIKETT (7 tabletter blisterpakning)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudine

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Ma.  
Ti.  
On.  
To.  
Fr.  
Lø.  
Sø.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE**

**BLISTERETIKETT (2 tabletter blisterpakning)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudine

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

ViiV Healthcare BV

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

Dag Inkludert understreket blankt felt

Dag Inkludert understreket blankt felt

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren**

### **Dovato 50 mg/300 mg filmdrasjerte tabletter**

dolutegravir/lamivudin

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet fordi det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

### **I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Dovato er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Dovato
3. Hvordan du bruker Dovato
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Dovato
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Dovato er og hva det brukes mot**

Dovato er et legemiddel som inneholder to virkestoffer som brukes til å behandle humant immunsviktvirus (hiv)-infeksjon: dolutegravir og lamivudin. Dolutegravir tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler kalt *integrasehemmere* (INIer), og lamivudin tilhører en gruppe av antiretrovirale legemidler kalt *nukleosidanalogue revers transkriptasehemmere* (NRTIer).

Dovato brukes til å behandle hiv hos voksne og ungdom over 12 år og som veier minst 40 kg.

Dovato kurerer ikke hiv-infeksjon: det holder mengden av hiv-virus i kroppen din på et lavt nivå. Dette hjelper med å opprettholde antall CD4-celler i blodet ditt. CD4-celler er en type hvite blodceller som spiller en viktig rolle i å bekjempe infeksjoner i kroppen din.

Ikke alle reagerer på behandling med Dovato på samme måte. Legen vil vurdere effekten av behandlingen for deg.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Dovato**

##### **Bruk ikke Dovato**

- hvis du er **allergisk** (*overfølsom*) overfor dolutegravir eller lamivudin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- hvis du bruker et legemiddel kalt **fampridin** (også kjent som dalfampridin; til behandling av multippel sklerose).

→ Hvis du tror noe av dette gjelder deg, **snakk med lege**.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Noen personer som tar Dovato eller andre kombinasjonsbehandlinger mot hiv er mer utsatt for alvorlige bivirkninger enn andre. Du må være oppmerksom på den ekstra risikoen:

- hvis du har en moderat eller alvorlig leversykdom
- hvis du har eller har hatt leversykdom, inkludert hepatitt B eller C (hvis du har hepatitt B-infeksjon, ikke stopp å bruk Dovato uten å rådføre deg med lege, siden din hepatitt kan komme tilbake)
- hvis du har et nyreproblem.

→ **Snakk med lege før du bruker Dovato** hvis noe av dette gjelder deg. Du kan trenge ekstra kontroller, inkludert blodprøver, mens du tar legemidlet. Se pkt. 4 for mer informasjon.

### Allergiske reaksjoner

Dovato inneholder dolutegravir. Dolutegravir kan forårsake en alvorlig allergisk reaksjon kjent som en *hypersensitivitetsreaksjon*. Du må vite om viktige signaler og symptomer som du skal være oppmerksom på når du tar Dovato.

→ **Les informasjonen** «Allergiske reaksjoner» i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.

### Tilstander du må være oppmerksom på

Noen personer som tar legemidler mot hiv-infeksjon utvikler andre tilstander som kan være alvorlige. Disse inkluderer:

- symptomer på infeksjoner og betennelser (inflammasjoner)
- leddsmerter, stivhet og skjelettproblemer.

Du må vite om viktige signaler og symptomer som du skal være oppmerksom på når du tar Dovato.

→ **Les informasjonen** «Andre mulige bivirkninger» i pkt 4 i dette pakningsvedlegget.

### **Barn**

Dette legemidlet skal ikke brukes av barn som er under 12 år fordi det har ikke blitt undersøkt hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og Dovato**

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Ikke bruk Dovato sammen med følgende legemiddel:

- fampridin (også kjent som dalfampridin), til behandling av **multippel sklerose**.

Noen legemidler kan påvirke hvordan Dovato virker eller øke sannsynligheten for bivirkninger. Dovato kan også påvirke hvordan andre legemidler virker.

**Snakk med lege** dersom du tar andre legemidler i følgende liste:

- metformin, for å behandle **diabetes**
- legemidler kalt **antacida** (syrenøytraliserende), for å behandle **fordøyelsesbesvær** og **halsbrann**. **Ikke bruk antacida** de siste 6 timene før du tar Dovato, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt det (se også avsnitt 3, «Hvordan du bruker Dovato»)
- tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium. **Hvis du tar Dovato med mat**, kan du ta tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium samtidig med Dovato. **Hvis du ikke tar Dovato med mat skal du ikke ta et tilskudd eller multivitamin som inneholder kalsium, jern eller magnesium** de siste 6 timene før du tar Dovato, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt det (se også avsnitt 3, «Hvordan du bruker Dovato»)
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, for å behandle **hiv-infeksjon**
- legemidler eller andre produkter (vanligvis væsker) som inneholder sorbitol og andre sukkeralkoholer (som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol), dersom det tas regelmessig
- cladribin, for å behandle **leukemi** eller **multippel sklerose**
- rifampicin, for å behandle tuberkulose og andre **bakterielle infeksjoner**
- fenytoin og fenobarbital, for å behandle **epilepsi**
- okskarbamazepin og karbamazepin, til å behandle **epilepsi** eller **bipolar lidelse**
- **johannesurt** (prykkperikum), et veletablert plantebasert legemiddel til å behandle **depresjon**.

→ **Snakk med lege eller apotek** dersom du bruker noen av disse. Legen kan avgjøre om dosen din skal justeres eller om du trenger ekstra kontroller.

### **Graviditet**

Dersom du er gravid, tror du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid:

→ **Snakk med lege** om risikoene og fordelene ved å ta Dovato.

Å bruke Dovato når du blir gravid eller under de første seks ukene av graviditeten, kan øke risikoen for en fødselsdefekt kalt nevralkrøstdefekt, slik som spina bifida (deformert ryggrad).

Hvis du kan bli gravid når du tar Dovato:

→ **Snakk med lege** og drøft om det er behov for prevensjon, slik som kondom eller p-piller.

Snakk med lege umiddelbart hvis du blir gravid eller planlegger å bli gravid. Legen din vil vurdere behandlingen din. Ikke avslutt behandlingen med Dovato uten å konsultere lege siden det kan skade deg og ditt ufødte barn.

### **Amming**

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk.

En liten mengde av innholdsstoffene i Dovato kan skilles ut i morsmelk.

Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Dovato kan gi svimmelhet, og ha andre bivirkninger som gjør at du blir mindre oppmerksom.

→ Ikke kjør eller bruk maskiner dersom du ikke er helt sikker på at du ikke er påvirket.

### 3. Hvordan du bruker Dovato

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du ikke er sikker.

- Den anbefalte dosen av Dovato er **en tablett én gang daglig**.

Svelg tablettene med litt væske. Dovato kan tas med eller uten mat.

#### **Bruk hos ungdom**

Ungdom mellom 12 og 17 år og som veier minst 40 kg kan bruke den voksne dosen på én tablett én gang daglig.

#### **Syrenøytraliserende legemidler (antacida)**

Syrenøytraliserende midler for å behandle fordøyelsesbesvær og halsbrann kan hindre Dovato i å bli absorbert i kroppen din og gjøre det mindre effektivt.

Ikke ta syrenøytraliserende midler i løpet av de siste 6 timene før du tar Dovato, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt det. Du kan ta andre syresenkende legemidler som ranitidin og omeprazol samtidig med Dovato.

→ Snakk med lege for videre råd om bruk av syresenkende legemidler sammen med Dovato.

#### **Tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium**

Produkter som inneholder kalsium, jern eller magnesium kan hindre Dovato i å bli absorbert i kroppen din og gjøre det mindre effektivt.

Hvis du tar Dovato med mat, kan du ta tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium samtidig med Dovato. Hvis du ikke tar Dovato med mat skal du ikke ta tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium i løpet av de siste 6 timene før du tar Dovato, eller før det har gått minst 2 timer etter at du har tatt Dovato.

→ Snakk med lege for videre råd om å ta tilskudd eller multivitaminer som inneholder kalsium, jern eller magnesium sammen med Dovato.

#### **Dersom du tar for mye Dovato**

Hvis du tar for mange tabletter av Dovato, **kontakt lege eller apotek for råd**. Vis dem Dovato-pakningen hvis mulig.

#### **Dersom du har glemt å ta Dovato**

Hvis du glemmer en dose, ta den med en gang du husker det. Men dersom din neste dose skal tas innen 4 timer, hopp over den glemte dosen og ta den neste til vanlig tid. Fortsett så med din behandling som tidligere.

→ **Du skal ikke ta dobbel dose** som erstatning for en glemt dose.

#### **Ikke avbryt behandlingen med Dovato uten i samråd med legen din**

Ta Dovato så lenge som legen anbefaler det. Du må ikke slutte med mindre legen din anbefaler deg å gjøre det. Å stoppe å bruke Dovato kan påvirke helsen din og hvordan videre behandling virker.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. **Det er derfor veldig viktig at du informerer lege om alle endringer i din helsetilstand.**

##### Allergiske reaksjoner

Dovato inneholder dolutegravir. Dolutegravir kan føre til en alvorlige allergisk reaksjon kjent som *hypersensitivitetsreaksjon*. Det er en mindre vanlig reaksjon (kan ramme opptil 1 av 100 personer) hos personer som tar dolutegravir. Hvis du får noen av de følgende symptomene:

- hudutslett
- høy temperatur (*feber*)
- mangel på energi (*utmattelse*)
- hevelse, noen ganger i ansikt eller munn (*angioødem*), som fører til pustevansker
- muskel- eller leddsmerter

→ **Oppsøk lege umiddelbart.** Legen kan avgjøre om det skal utføres tester for å sjekke leveren din, nyrer eller blod, og kan be deg om å avbryte behandlingen med Dovato.

##### Svært vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **mer enn 1 av 10** personer:

- hodepine
- diaré
- uvelhet (*kvalme*)

##### Vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10** personer:

- depresjon (følelse av dyp sorg og uverdighet)
- utslett
- kløe (*pruritus*)
- uvelhet (*oppkast*)
- mage- (*abdominal*) smerte eller ubehag
- vektøkning
- rikelig med tarmgass (*flatulens*)
- svimmelhet
- døsighet
- søvnvansker (*insomnia*)
- abnormale drømmer
- mangel på energi (*utmattelse*)
- hårtap
- angst
- leddsmerter
- muskelsmerter

Vanlige bivirkninger som kan vises i blodprøver er:

- forhøyet nivå av leverenzymmer (*aminotransferaser*)
- forhøyet nivå av enzymer produsert i musklene (*kreatinfosfokinase*).

##### Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 100** personer:

- leverbetennelse (*hepatitt*)

- selvmordsforsøk (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller mentale helseproblemer tidligere)
- selvmordstanker (spesielt hos pasienter som har hatt depresjon eller mentale helseproblemer tidligere).
- panikkanfall

Mindre vanlige bivirkninger som kan vises i blodprøver er:

- et redusert antall celler involvert i blodkoagulasjon (*trombocytopeni*)
- et lavt antall røde blodceller (anemi) eller lavt antall hvite blodceller (*nøytropeni*).

### Sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 1000** personer:

- leversvikt (tegn kan inkludere gulfarging av huden og hviten i øye eller uvanlig mørk urin).
- hevelse, noen ganger i ansikt eller munn (*angioødem*), som fører til pustevansker
- betennelse i bukspyttkjertelen (*pankreatitt*)
- nedbrytning av muskelvev
- selvmord (særlig hos pasienter som har hatt depresjon eller psykiske helseplager tidligere).

→ **Snakk med lege umiddelbart** hvis du opplever noen psykiske helseplager (se også andre psykiske helseplager ovenfor).

Sjeldne bivirkninger som kan vises i blodprøver er:

- økning i bilirubin (en test av leverfunksjon)
- økning i et enzym kalt *amylase*.

### Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan ramme **opptil 1 av 10000** personer:

- laktacidose (overflødig melkesyre i blodet)
- nummenhet, stikkende følelse i huden («pins and needles»)
- svakhetsfølelse i lemmene.

Svært sjeldne bivirkninger som kan vises i blodprøver er:

- svikt i benmargen når det gjelder produksjon av nye røde blodceller (*aplastisk av røde blodceller*)

### Andre mulige bivirkninger

Personer som tar kombinasjonsbehandlinger mot hiv kan få andre bivirkninger.

### Symptomer på infeksjoner og betennelser

Personer med framskreden hiv-infeksjon (aids) har svakt immunsystem, og har større sannsynlighet for å utvikle alvorlige infeksjoner (opportunistiske infeksjoner). Slike infeksjoner kan ha vært latente («stille») og ikke blitt oppdaget av det svekkede immunsystemet før behandlingen ble startet. Etter at behandlingen starter, blir immunsystemet sterkere og kan angripe infeksjonene, noe som kan forårsake symptomer på infeksjon eller betennelse. Symptomer inkluderer vanligvis feber, pluss noen av de følgende:

- hodepine
- magesmerter
- pustevansker



I sjeldne tilfeller, når immunforsvaret blir sterkere kan det også angripe friskt kroppsvev (*autoimmune sykdommer*). Symptomene på autoimmune sykdommer kan oppstå mange måneder etter at du har startet med legemidlet for å behandle din hiv-infeksjon. Symptomer kan være:

- raske eller uregelmessige hjerteslag (hjertebank), eller skjelving
- hyperaktivitet (overdreven rastløshet og bevegelse)
- svakhet som begynner i hender og føtter som beveger seg mot sentrale deler av kroppen

**Hvis du får noen av symptomene på infeksjon** eller du merker noen av symptomene ovenfor:

→ **Kontakt lege umiddelbart.** Ikke ta andre legemidler mot infeksjonen uten å rådføre deg med lege først.

### **Leddsmerter, stivhet og skjelettproblemer**

Noen personer som tar flere legemidler mot hiv (kombinasjonsbehandling) utvikler en tilstand som kalles *osteonekrose*. Ved denne tilstanden blir deler av benvevet permanent skadet på grunn av redusert blodtilførsel til benet. Noen personer kan ha større sannsynlighet for å få denne tilstanden:

- dersom de har brukt kombinasjonsbehandling over lengre tid
- dersom de også bruker betennelsesdempende legemidler som kalles kortikosteroider
- dersom de drikker alkohol
- dersom de har et svært svakt immunsystem
- dersom de er overvektige

**Tegn på osteonekrose omfatter:**

- stivhet i leddene
- verk og smerter i leddene (spesielt i hofte, kne eller skulder)
- vanskelighet med å bevege seg.

Hvis du merker noen av disse symptomene:

→ **Kontakt lege.**

### **Effekter på vekt, lipider og glukose i blodet:**

Under behandling av hiv kan det forekomme en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukosenivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil, og i noen tilfeller til selve hiv-medisinene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Dovato**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og tablettboksen eller blisterstrimlen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Dovato**

- Virkestoffene i Dovato er dolutegravir og lamivudin. Hver tablett inneholder dolutegravnatrium tilsvarende 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.
- De andre innholdstoffene er mikrokrystallinsk cellulose, natriumstivelsesglykolat, magnesiumstearat, mannitol (E 421), povidon (K29/32), natriumstearyl fumarat, hypromellose (E 464), makrogol, titandioksid (E 171).
- Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

### **Hvordan Dovato ser ut og innholdet i pakningen**

Dovato filmdrasjerte tablett er ovale, bikonvekse, hvite tablett preget med «SV 137» på én side.

De filmdrasjerte tablettene leveres i bokser lukket med barnesikrede lukkemekanismer eller med barnesikrede blisterstrimler.

#### **Bokspakning**

Hver boks inneholder 30 filmdrasjerte tablett.

Flerpakninger som inneholder 90 filmdrasjerte tablett (3 pakninger á 30 filmdrasjerte tablett) er også tilgjengelig.

#### **Blisterpakning**

Hver blisterpakning inneholder 30 filmdrasjerte tablett bestående av 4 blisterstrimler som inneholder 7 filmdrasjerte tablett og 1 blisterstrimmel som inneholder 2 filmdrasjerte tablett.

Flerpakninger som inneholder 90 filmdrasjerte tablett (3 blisterpakninger á 30 filmdrasjerte tablett) er også tilgjengelig.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i ditt land.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

**Tilvirker**

Glaxo Wellcome, S.A.  
Avda. Extremadura, 3  
09400 Aranda De Duero  
Burgos  
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

**België/Belgique/Belgien**

ViiV Healthcare srl/bv .  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

ViiV Healthcare srl/bv  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**Česká republika**

GlaxoSmithKline s.r.o.  
Tel: + 420 222 001 111  
cz.info@gsk.com

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Tlf: + 45 36 35 91 00  
dk-info@gsk.com

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

ViiV Healthcare GmbH  
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10  
viiv.med.info@viivhealthcare.com

**Nederland**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 31 (0)33 2081199

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: + 30 210 68 82 100

**Österreich**

GlaxoSmithKline Pharma GmbH  
Tel: + 43 (0)1 97075 0  
at.info@gsk.com

**España**

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.  
Tel: + 34 900 923 501  
es-ci@viivhealthcare.com

**France**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited  
Tel: + 353 (0)1 4955000

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

ViiV Healthcare S.r.l.  
Tel: + 39 (0)45 7741600

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Polska**

GSK Services Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

**Portugal**

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA.  
Tel: + 351 21 094 08 01  
viiiv.fi.pt@viivhealthcare.com

**România**

ViiV Healthcare B  
Tel: + 4021 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.  
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11  
recepacia.sk@gsk.com

**Suomi/Finland**

GlaxoSmithKline Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

**Sverige**

GlaxoSmithKline AB  
Tel: + 46 (0)8 638 93 00  
info.produkt@gsk.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 44 (0)800 221441  
customercontactuk@gsk.com

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre kilder til informasjon**

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).