

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja 300 mg lamivudiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Soikea, kaksoiskupera, valkoinen, kalvopäällysteinen tabletti, joka on kooltaan noin 18,5 x 9,5 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”SV 137”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Dovato on tarkoitettu käytettäväksi tyypin 1 ihmisen immuunikatoviruksen (HIV-1) aiheuttaman infektion hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville nuorille, joilla ei tiedetä eikä epäillä olevan resistenssiä integraasimestäjien lääkeryhmän lääkkeille eikä lamivudiinille (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

HIV-infektion hoitoon perehtyneen lääkärin tulee määrätä Dovato-hoito.

Annostus

Aikuiset ja nuoret (yli 12-vuotiaat ja vähintään 40 kg:n painoiset)

Suosittelun Dovato-annos aikuisille ja nuorille on yksi 50 mg/300 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Annoksen muuttaminen

Dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste, jolle annoksen muuttamista on suositeltu lääke-lääkeinteraktioiden takia (esimerkiksi rifampisiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali, mäkikuisma, etraviriini (ilman tehostettuja proteaasin estäjiä), efavirentsi, nevirapiini tai tipranaviiri-ritonaviiri, ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Näissä tapauksissa lääkärin tulee perehtyä dolutegraviirin erilliseen tuoteinformaatioon.

Unohtuneet annokset

Jos potilas unohtaa Dovato-annoksen, potilaan on otettava Dovato mahdollisimman pian, mikäli seuraavaan annokseen on aikaa yli 4 tuntia. Jos seuraavan annoksen ottamiseen on aikaa alle 4 tuntia, unohtunutta annosta ei pidä ottaa vaan on vain palattava normaaliin annostusohjelmaan.

Iäkkäät potilaat

Dovaton käytöstä yli 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa on vain vähän tutkimustietoa. Annostuksen muuttaminen ei ole tarpeellista (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Dovatoa ei suositella käytettäväksi potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 5.2). Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Lamivudiinialtistus kuitenkin suurenee merkittävästi potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa hoidettaessa potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh A tai B). Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh C) sairastavien potilaiden hoidosta ei ole käytettävissä tutkimustietoa. Siksi Dovatoa on käytettävä varoen tässä potilasryhmässä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Dovaton turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, jotka painavat alle 40 kg, ei ole varmistettu. Tietoa ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Dovato voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapeat terapeuttiset alueet ja jotka ovat orgaanisten kationien kuljettajia (OCT) 2:n substraatteja, mukaan lukien mutta ei rajoittuen fampridiiniin (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini, ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Dolutegraviirihoidon aikana on raportoitu yliherkkyysreaktioita, joihin liittyy tyypillisesti ihottumaa, yleisoireita ja toisinaan sisäelinten toimintahäiriöitä, kuten vaikeita maksareaktioita. Dovaton ja muiden epäilyksenalaisten lääkevalmisteiden käyttö on lopetettava heti, jos havaitaan yliherkkyysreaktioihin viittaavia merkkejä tai oireita (näitä voivat olla esimerkiksi vaikea ihottuma tai ihottuma, johon liittyy maksaentsyymiarvojen kohoaminen, kuume, yleinen huonovointisuus, väsymys, lihas- tai nivelsärky, rakkulat, suun leesiot, sidekalvotulehdus, kasvojen turvotus, eosinofilia tai angioedeema). Potilaan kliinistä tilaa sekä maksan aminotransferaasiarvoja ja bilirubiiniarvoa on seurattava. Ellei Dovaton tai muiden epäilyksenalaisten lääkevalmisteiden käyttöä lopeteta heti, kun yliherkkyysoireet ilmaantuvat, seurauksena saattaa olla hengenvaarallinen allerginen reaktio.

Paino ja metaboliset parametrit

Antiretroviraalisen hoidon aikana saattaa ilmetä painon nousua sekä veren lipidi- ja glukoosiarvojen nousua. Tällaiset muutokset saattavat osittain liittyä hoitotasapainoon ja elämäntapaan. Lipidien ja painon kohdalla on joissain tapauksissa näyttöä siitä, että syynä on lääkehoito. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Maksasairaus

Potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B tai C -infektio ja jotka saavat antiretroviraalisia yhdistelmähoitoja, on lisääntynyt riski saada vaikeita ja mahdollisesti hengenvaarallisia maksahaittavaikutuksia. Jos potilas saa samanaikaisesti antiviraalista hoitoa hepatiitti B tai C -infektion hoitoon, ks. myös näiden lääkevalmisteiden tuoteinformaatiota.

Dovato sisältää lamivudiinia, joka tehoaa hepatiitti B:hen. Dolutegraviirilla ei ole tällaista vaikutusta. Hepatiitti B:n hoitoa pelkästään lamivudiinilla ei yleensä katsota riittäväksi, koska resistentin hepatiitti B:n kehittymisen riski on suuri. Siksi yleensä tarvitaan lisäksi toinen viruslääke, jos Dovatoa annetaan potilaalle, jolla on myös hepatiitti B -infektio. Hoito-ohjeisiin pitää tutustua.

Jos Dovato-hoito lopetetaan potilailla, joilla on myös hepatiitti B -virus, suositellaan sekä maksan toimintaa mittaavien arvojen että HBV:n replikaatiota kuvaavien muuttujien seurantaa säännöllisin välein, koska lamivudiinin lopettaminen voi saada aikaan akuutin hepatiitin pahenemisen.

Potilailla, joilla on hoitoa aloitettaessa maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, on enemmän häiriöitä maksan toiminnassa antiretroviraalisen yhdistelmähoidon aikana ja heitä tulisi seurata normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Jos tällaisilla potilailla on merkkejä maksasairaudesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen patogeenien aiheuttama tulehdusreaktio, joka voi aiheuttaa vakavia kliinisiä tiloja tai oireiden pahenemista. Tällaisia reaktioita on havaittu yleensä ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana yhdistelmähoidon aloittamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisista tiloista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistyneet ja/tai pesäkkeiset mykobakteeri-infektiot ja *Pneumocystis jirovecii* -sienen aiheuttama keuhkokuume (kutsutaan usein PCP:ksi). Kaikki tulehdusoireet on tutkittava ja aloitettava hoito tarvittaessa. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu immunitetin elpymisen yhteydessä. Niiden raportoitu alkamisaika vaihtelee kuitenkin enemmän, ja niitä voi ilmentyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen.

Elpyvän immunitetin oireyhtymään sopivaa kemiallisten maksa-arvojen kohoamista on havaittu dolutegraviirihoidon alussa joillakin potilailla, joilla oli samanaikaisesti myös hepatiitti B- ja/tai C-infektio. Maksa-arvojen seuranta suositellaan, jos potilaalla on samanaikainen hepatiitti B- ja/tai C-infektio (ks. 'Maksasairaus' aiemmin tässä kohdassa, ks. myös kohta 4.8).

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

Nukleosidi- ja nukleotidianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmän käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleotidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä; nämä raportit ovat koskeneet lähinnä tsidovudiinia sisältäviä hoito-ohjelmia. Tärkeimpiä raportoituja haittavaikutuksia ovat hematologiset häiriöt (anemia, neutropenia) ja metaboliset häiriöt (hyperlaktatemia, lipaasiarvon nousu). Nämä haitat ovat olleet usein ohimeneviä. Viiveellä ilmaantuvia neurologisia häiriöitä (lisääntynyt lihasjänteys, kouristukset, poikkeava käytös) on raportoitu harvoin. Toistaiseksi ei tiedetä, ovatko tällaiset neurologiset häiriöt pysyviä vai ohimeneviä. Nämä havainnot on huomioitava kaikkien sellaisten Nukleosidi- ja nukleotidianalogeille *in utero* altistuneiden lasten kohdalla, joilla ilmenee vaikeita kliinisiä (erityisesti neurologisia) löydöksiä, joiden syy on tuntematon. Näillä havainnoilla ei ole vaikutusta tämänhetkisiin kansallisiin suosituksiin antiretroviraalisen lääkityksen käytöstä raskaana oleville naisille äidistä lapsen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Osteonekroosi

Osteonekroosin katsotaan johtuvan useista eri tekijöistä (joita ovat esimerkiksi kortikosteroidien käyttö, bisfosfonaatit, alkoholinkäyttö, vaikea immuunivasteen heikkeneminen, suuri painoindeksi), mutta osteonekroositapauksia on raportoitu myös pitkälle edennyt HIV-tautia sairastavilla potilailla ja/tai pitkään jatkuneen retroviruslääkkeiden yhdistelmähoidon aikana. Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Opportunistiset infektiot

Potilaille on selitettävä, ettei dolutegraviiri, lamivudiini tai mikään muukaan retroviruslääke paranna HIV-infektiota ja että heille saattaa edelleen kehittyä opportunistisia infektioita ja muita HIV-infektion komplikaatioita. Siksi potilaiden on oltava jatkuvasti näiden HIV:n liitännäissairauksien hoitoon perehtyneiden lääkäreiden tarkassa valvonnassa.

Potilaat, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta

Jos Dovato-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on 30–49 ml/min, lamivudiinialtistus (AUC) saattaa olla 1,6–3,3-kertainen verrattuna potilaisiin, joilla kreatiniinipuhdistuma on ≥ 50 ml/l. Turvallisuustietoja ei ole saatavilla satunnaistetuista, kontrolloiduista tutkimuksista, joissa Dovato-valmistetta verrattiin sen yksittäisiin komponentteihin potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 30–49 ml/min ja jotka saivat annossäädelyä lamivudiinia. Alkuperäisissä lamivudiinin myyntilupatutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin yhdessä tsidovudiinin kanssa, suurempaan lamivudiinialtistukseen liittyi enemmän hematologista toksisuutta (neutropenia ja anemia), vaikkakin neutropenia tai anemia johti hoidon lopettamiseen alle 1 prosentilla tutkittavista. Lamivudiinin käytön yhteydessä saattaa esiintyä muitakin haittavaikutuksia, kuten ruoansulatuselimistöön ja maksaan liittyviä häiriöitä.

Jos Dovato-valmistetta saavan potilaan kreatiniinipuhdistuma on pitkäkestoisesti 30–49 ml/min, häntä on tarkkailtava lamivudiiniin liittyvien haittavaikutusten, erityisesti hematologisen toksisuuden, varalta. Jos potilaalle kehittyy uusi tai paheneva neutropenia tai anemia, lamivudiinin annosta tulee muuttaa lamivudiinin valmisteyhteenvedon mukaisesti, mikä ei ole mahdollista Dovato-valmisteella. Näin ollen Dovato-valmisteen käyttö on lopetettava ja hoito-ohjelma on rakennettava yksittäisistä komponenteista.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin, karbamatsepiinin, okskarbatsepiinin, fenytoiinin, fenobarbitaalin, mäkikuisman, etraviriinin (ilman tehostettuja proteaasin estäjiä), efavirentsin, nevirapiinin tai tipranaviiri-ritonaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

Dovatoa ei pidä antaa samanaikaisesti moniarvoisia kationeja sisältävien antasidien kanssa. Moniarvoisia kationeja sisältävät antasidit suositellaan otettavaksi 2 tuntia Dovaton ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

Otettaessa ruoan kanssa, Dovato ja lisäravinteet tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, voidaan ottaa samaan aikaan. Jos Dovato annetaan paastotilassa, lisäravinteet tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, suositellaan otettavaksi 2 tuntia Dovaton ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen (ks. kohta 4.5).

Dolutegraviiri suurentaa metformiinipitoisuuksia. Sokeritasapainon säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttaminen saattaa olla tarpeen, kun Dovaton anto yhdessä metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan (ks. kohta 4.5). Metformiini eliminoituu munuaisten kautta, ja siksi on tärkeää tarkkailla munuaistoimintaa kun metformiinia annetaan Dovaton kanssa. Tämä yhdistelmä voi lisätä maitohappoasidoosin riskiä potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (3a tason kreatiniinipuhdistuma 45–59 ml/min), ja varovaisuutta suositellaan hoidettaessa näitä potilaita. Metformiiniannoksen pienentämistä tulisi harkita tarkasti.

Dovaton yhdistämistä kladribiiniin ei suositella (ks. kohta 4.5).

Dovatoa ei pidä käyttää yhdessä minkään muun dolutegraviiria, lamivudiinia tai emtrisitabiinia sisältävän lääkevalmisteen kanssa, paitsi jos dolutegraviiri-annoksen muuttamista on suositeltu lääke-lääkeinteraktioiden takia (ks. kohta 4.5).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dovatoille ei ole tehty lääkeaineyhteisvaikutustutkimuksia. Dovato sisältää dolutegraviiria ja lamivudiinia ja sen vuoksi kuhunkin erikseen liittyvät yhteisvaikutukset ovat mahdollisia myös Dovatolla. Dolutegraviirin ja lamivudiinin välillä ei odoteta olevan kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus dolutegraviirin ja lamivudiinin farmakokinetiikkaan

Dolutegraviiri eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla uridiinidifosfaattiglukuronosyylitransferaasi (UGT)1A1-entsyymin välityksellä. Dolutegraviiri on myös UGT1A3:n, UGT1A9:n, CYP3A4:n, P-glykoproteiinin (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) substraatti, joten Dovaton anto samanaikaisesti muiden UGT1A1:tä, UGT1A3:a, UGT1A9:ää, CYP3A4:ää ja/tai P-gp:tä estävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa suurentaa dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien toimintaa indusoivat lääkevalmisteet saattavat pienentää dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa ja heikentää sen terapeuttista tehoa.

Tietyt metallikationeja sisältävät mahalaukun happamuutta vähentävät aineet ja ravintolisät heikentävät dolutegraviirin imeytymistä (ks. taulukko 1).

Lamivudiini erittyy munuaisten kautta. Lamivudiinin aktiivista erittymistä munuaisten kautta virtsaan välittävät OCT2 ja MATE1 ja MATE2-K (multidrug and toxin extrusion transporter) - kuljettajaproteiinit. Trimetopriimin (näiden kuljettajaproteiinien estäjä) on osoitettu suurentavan lamivudiinin pitoisuuksia plasmassa, mutta tämä suureneminen ei ollut kliinisesti merkittävää (ks. taulukko 1). Dolutegraviiri on OCT2:n ja MATE1:n estäjä, mutta lamivudiinin pitoisuudet olivat poikittaisessa tutkimusanalyyysissä samanlaisia riippumatta siitä, käytettiinkö samanaikaisesti dolutegraviiria vai ei, mikä viittaa siihen, että dolutegraviiri ei vaikuta merkityksellisesti lamivudiinialtistukseen *in vivo*. Lamivudiini on myös maksan OCT1-kuljettajaproteiinin substraatti. Koska maksan kautta tapahtuvalla eliminaatiolla on vain vähäinen merkitys lamivudiinin puhdistumassa, OCT1-kuljettajaproteiinin eston aiheuttamat yhteisvaikutukset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkittäviä.

Vaikka lamivudiini on BCRP:n ja P-gp:n substraatti *in vitro*, ottaen huomioon sen suuren absoluuttisen hyötyosuuden (ks. kohta 5.2), näiden kuljettajaproteiinien estäjät eivät todennäköisesti vaikuta kliinisesti merkittävästi lamivudiinin pitoisuuksiin.

Dolutegraviirin ja lamivudiinin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vivo dolutegraviirilla ei ollut vaikutusta midatsolaamiin, joka on CYP3A4:n koetinsubstraatti. *In vitro* ja/tai *in vivo* tietojen perusteella dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat jonkin merkittävän entsyymin tai kuljettajaproteiinin kuten CYP3A4:n, CYP2C9:n ja P-gp:n substraatteja (ks. lisätietoja kohdasta 5.2).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten OCT2- ja MATE1-kuljettajaproteiinien toimintaa. Potilaiden kreatiiniinipuhdistuman (erittynyt osuus on riippuvainen OCT2- ja MATE1-proteiinivälitteisestä kuljetuksesta) havaittiin pienentyneen 10–14 % *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa suurentaa *in vivo* sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OCT2- ja/tai MATE1-proteiineista (esim. fampridiini [tunnetaan myös nimellä dalfampridiini], metformiini) (ks. taulukko 1 ja kohta 4.3).

In vitro dolutegraviiri esti munuaisten orgaanisten anionien kuljettajaproteiinien (OAT)1:n ja OAT3:n toimintaa. Koska OAT-substraatin, tenofoviirin, farmakokinetiikka ei muuttunut *in vivo*, on OAT1:n inhiboiminen epätodennäköistä *in vivo*. OAT3-kuljettajaproteiinin inhibitiota ei ole tutkittu *in vivo*. Dolutegraviiri saattaa lisätä sellaisten lääkevalmisteiden pitoisuutta plasmassa, joiden erittyminen on riippuvaista OAT3-kuljettajaproteiinista.

Lamivudiini oli OCT1:n ja OCT2:n estäjä *in vitro*. Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Taulukossa 1 on lueteltu varmistetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset valikoitujen retroviruslääkkeiden ja muiden kuin antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa.

Yhteisvaikutustaulukko

Dolutegraviirin, lamivudiinin ja muiden samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset on lueteltu taulukossa 1 (suureneminen on merkitty ”↑”, pieneneminen ”↓”, ei muutosta ”↔”, pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala ”AUC”, suurin todettu pitoisuus ”C_{max}”, pitoisuus annosvälin lopussa “C_τ”). Taulukkoa ei pidä tulkita kaiken kattavaksi, mutta se kuvaa tutkittuja luokkia.

Taulukko 1: Yhteisvaikutukset lääkeaineiden kanssa

Lääkevalmisteet terapiaryhmittäin	Yhteisvaikutus geometrisen keskiarvon muutos (%)	Yhteiskäyttöä koskevat suositukset
Antiretroviraaliset lääkevalmisteet		
<i>Ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI, Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä / Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etraviriini ↔ (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Etraviriini ilman tehostettuja proteaasin estäjiä pienensi dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviirin suositeltu annos potilaille, jotka käyttävät etraviriinia ilman tehostettuja proteaasin estäjiä, on 50 mg kahdesti vuorokaudessa. Koska Dovato on kiinteäannoksinen tabletti, ylimääräinen 50 mg:n tabletti dolutegraviiria tulisi antaa noin 12 tuntia Dovaton jälkeen, sen ajan kun sitä annetaan samanaikaisesti etraviriinin ilman tehostettuja proteaasin estäjiä kanssa (dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste tähän annosmuutokseen, ks. kohta 4.2).
Lopinaviiri+ritonaviiri+etraviriini / Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Darunaviiri+ritonaviiri+etraviriini / Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ Etraviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Efavirentsi/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirentsi ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti efavirentsin kanssa. Koska Dovato on kiinteäannoksinen tabletti, ylimääräinen 50 mg:n tabletti dolutegraviiria tulisi antaa noin 12 tuntia Dovaton jälkeen, sen ajan kun sitä annetaan samanaikaisesti efavirentsin kanssa (dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste tähän annosmuutokseen, ks. kohta 4.2).
Nevirapiini/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu. Induktion vuoksi on odotettavissa vastaava altistuksen pieneneminen kuin efavirentsin yhteydessä.)	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti nevirapiinin kanssa. Koska Dovato on kiinteäannoksinen tabletti, ylimääräinen 50 mg:n tabletti dolutegraviiria tulisi antaa noin 12 tuntia Dovaton jälkeen, sen ajan kun sitä annetaan samanaikaisesti nevirapiinin kanssa (dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste tähän annosmuutokseen, ks. kohta 4.2).
Rilpiviriini/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpiviriini ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI, Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor)</i>		
Tenofoviiridisoproksiili Emtrisitabiini, didanosiiini, stavudiini, tenofoviirialafenamidi, tsidovudiini	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofoviiri ↔ Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun Dovatoa käytetään yhdessä tenofoviirin, didanosiiinin tai tsidovudiinin kanssa. Dovatoa ei suositella käytettäväksi yhdistelmänä emtrisitabiinia sisältävien valmisteiden kanssa, koska sekä lamivudiini (jota Dovato sisältää) ja emtrisitabiini ovat sytidiinianalogeja (eli on olemassa solunsisäisten yhteisvaikutusten riski), ks. kohta 4.4.
<i>Proteaasin estäjät (PI, Protease Inhibitor)</i>		
Atatsanaviiri/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atatsanaviiri ↔ (historialliset verrokki) (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Atatsanaviiri + ritonaviiri / Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

	<p>C_{τ} ↑ 121 %</p> <p>Atatsanaviiri ↔ Ritonaviiri ↔</p>	
Tipranaviiri + ritonaviiri / Dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_{τ} ↓ 76 %</p> <p>Tipranaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)</p>	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti tipranaviiri/ritonaviiri -yhdistelmän kanssa. Koska Dovato on kiinteäannoksinen tabletti, ylimääräinen 50 mg:n tabletti dolutegraviiria tulisi antaa noin 12 tuntia Dovaton jälkeen, sen ajan kun sitä annetaan samanaikaisesti tipranaviiri/ritonaviiri -yhdistelmän kanssa (dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste tähän annosmuutokseen, ks. kohta 4.2).
Fosamprenaviiri + ritonaviiri / Dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_{τ} ↓ 49 %</p> <p>Fosamprenaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)</p>	Fosamprenaviiri/ritonaviiri -yhdistelmä pienentää dolutegraviirin pitoisuuksia, mutta rajoitetun tiedon mukaan yhdistelmä ei vähentänyt dolutegraviirin tehoa vaiheen III tutkimuksissa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Lopinaviiri + ritonaviiri / Dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 %</p> <p>Lopinaviiri ↔ Ritonaviiri ↔</p>	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Darunaviiri + ritonaviiri / Dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % C_{τ} ↓ 38 %</p> <p>Darunaviiri ↔ Ritonaviiri ↔ (UGT1A1- ja CYP3A- entsyymien induktio)</p>	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Muut antiviraaliset vaikuttavat aineet		
Daklatasviiri/Dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % C_{τ} ↑ 45 % Daklatasviiri ↔</p>	Daklatasviiri ei kliinisesti merkittävästi muuttanut dolutegraviirin pitoisuutta plasmassa. Dolutegraviiri ei muuttanut daklatasviirin pitoisuutta plasmassa. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Ledipasviiri/Sofosbuviiri/Lamivudiini (abakaviirin kanssa)	<p>Lamivudiini ↔ Ledipasviiri ↔ Sofosbuviiri ↔</p>	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Sofosbuviiri/Velpatasviiri/Dolutegraviiri	<p>Dolutegraviiri ↔ Sofosbuviiri ↔ Velpatasviiri ↔</p>	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.

Ribaviriini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Infektioiden hoitoon käytetyt lääkkeet		
Trimetopriimi/sulfametoksatsoli (sulfatrimetopriimi)/lamivudiini (160 mg / 800 mg kerran vuorokaudessa 5 vrk ajan / 300 mg:n kerta-annos)	Lamivudiini: AUC ↑43 % C _{max} ↑7 % Trimetopriimi: AUC ↔ Sulfametoksatsoli: AUC ↔ (orgaanisten kationien kuljetuksen esto)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Mykobakteerilääkkeet		
Rifampisiini/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin kanssa. Koska Dovato on kiinteäannoksinen tabletti, ylimääräinen 50 mg:n tabletti dolutegraviiria tulisi antaa noin 12 tuntia Dovaton jälkeen, sen ajan kun sitä annetaan samanaikaisesti rifampisiinin kanssa (dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste tähän annosmuutokseen, ks. kohta 4.2).
Rifabutiini/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktio)	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Epilepsialääkkeet		
Karbatsepiini/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden metabolisten induktorien kanssa. Koska Dovato on kiinteäannoksinen tabletti, ylimääräinen 50 mg:n tabletti dolutegraviiria tulisi antaa noin 12 tuntia Dovaton jälkeen, sen ajan kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden metabolisten induktorien kanssa (dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste tähän annosmuutokseen, ks. kohta 4.2).
Fenobarbitaali/Dolutegraviiri Fenytoiini/Dolutegraviiri Okskarbatsepiini/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu; UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti näiden metabolisten induktorien kanssa (dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste tähän annosmuutokseen, ks. kohta 4.2).

Antihistamiinit (histamiinin H₂-reseptorin salpaajat)		
Ranitidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Simetidiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset epätodennäköisiä.	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
Solunsalpaajat		
Kladribiini/Lamivudiini	Yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Lamivudiini estää kladribiinin solunsisäistä fosforylaatiota <i>in vitro</i> , mikä johtaa mahdolliseen kladribiinin tehon alenemiseen käytettäessä yhdistelmää kliinisesti. Osa kliinisistä havainnoista viittaa myös mahdolliseen yhteisvaikutukseen lamivudiinin ja kladribiinin välillä.	Dovaton ja kladribiinin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).
Muut		
<i>Sorbitoli</i>		
Sorbitoliliuos (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudiini	Lamivudiini-oraaliliuoksen 300 mg kerta-annos Lamivudiini: AUC ↓ 14 %, 32 %, 36 % C _{max} ↓ 28 %, 52 %, 55 %	Jos mahdollista, Dovaton ja sorbitolia tai muita osmoottisia polyalkoholeja tai monosakkaridialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli, maltitoli) sisältävien lääkevalmisteiden pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti on vältettävä. Jos pitkäaikaista käyttöä samanaikaisesti ei voida välttää, on harkittava tiheämpää HIV-1-virusmäärän seurantaa.
<i>Kaliumkanavan salpaajat</i>		
Fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini)/Dolutedraviiri	Fampridiini ↑	Samanaikainen käyttö dolutedraviirin kanssa voi aiheuttaa kouristuskohtauksia johtuen OCT2-kuljettajien estosta aiheutuvasta plasman fampridiinipitoisuuden suurenemisesta; samanaikaista käyttöä ei ole tutkittu. Fampridiinin samanaikainen käyttö Dovaton kanssa on vasta-aiheista (kts. kohta 4.3).
<i>Antasidit ja ravintolisät</i>		
Magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit / Dolutedraviiri	Dolutedraviiri ↓ AUC ↓ 74 %	Magnesiumia/alumiinia sisältävät antasidit on otettava selvästi eri aikaan kuin Dovato (vähintään 2 tuntia Dovaton ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen).

	C_{\max} ↓ 72 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	
Kalsiumvalmisteet/ Dolutegraviiri (otettuna paastotilassa)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 39 % C_{\max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Otettaessa ruoan kanssa, Dovato ja lisäravinteet tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, voidaan ottaa samaan aikaan. Jos Dovato annetaan paastotilassa, lisäravinteet tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, on otettava vähintään 2 tuntia Dovaton ottamisen jälkeen tai 6 tuntia sitä ennen.
Rautavalmisteet/Dolutegraviiri (otettuna paastotilassa)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 54 % C_{\max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Kuvatut pienenedykset dolutegraviiri-altistuksessa havaittiin, kun dolutegraviiri annettiin näiden lisäravinteiden kanssa paastotilassa.
Monivitamiinivalmisteet (jotka sisältävät kalsiumia, rautaa ja magnesiumia)/Dolutegraviiri (otettuna paastotilassa)	Dolutegraviiri ↓ AUC ↓ 33 % C_{\max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (kompleksinmuodostus moniarvoisten ionien kanssa)	Ruuan kanssa annettuna muutokset altistuksessa, jotka johtuivat yhtäaikaista annostelusta kalsiumia tai rautaa sisältävien lisäravinteiden kanssa, muuttuivat ruuan vaikutuksesta. Tällöin altistus oli samaa luokkaa kuin, jos dolutegraviiri annostellaan paastotilassa.
<i>Protonipumpun estäjät</i>		
Omepratsoli	Dolutegraviiri ↔	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Kortikosteroidit</i>		
Prednisoni/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↔ AUC ↑ 11 % C_{\max} ↑ 6 % C_{τ} ↑ 17 %	Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen.
<i>Diabeteslääkkeet</i>		
Metformiini/Dolutegraviiri	Metformiini ↑ Dolutegraviiri ↔ Kun samanaikaisesti annetaan dolutegraviiria 50 mg kerran vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 79 % C_{\max} ↑ 66 % Kun annetaan samanaikaisesti dolutegraviiria 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa: Metformiini AUC ↑ 145 % C_{\max} ↑ 111 %	Sokeritasapainon hallinnan säilyttämiseksi metformiiniannoksen muuttamista on harkittava, kun Dovaton samanaikainen anto metformiinin kanssa aloitetaan tai lopetetaan. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on harkittava metformiiniannoksen muuttamista, kun sitä annetaan yhdessä Dovaton kanssa, koska potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski saada maitohappoasidoosi johtuen metformiinin suuremmasta pitoisuudesta (ks kohta 4.4).
<i>Rohdosvalmisteet</i>		
Mäkikuisma/Dolutegraviiri	Dolutegraviiri ↓ (Ei tutkittu, UGT1A1- ja CYP3A-entsyymien kanssa)	Dolutegraviirin suositeltu annos on 50 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, kun sitä annetaan samanaikaisesti

	induktion vuoksi pieneneminen on todennäköistä, samankaltainen altistumisen pieneneminen, kuin on havaittu karbamatsepiinin kanssa, on odotettavissa.)	mäkikuisman kanssa. Koska Dovato on kiinteäannoksinen tabletti, ylimääräinen 50 mg:n tabletti dolutegraviiria tulisi antaa noin 12 tuntia Dovaton jälkeen, sen ajan kun sitä annetaan samanaikaisesti mäkikuisman kanssa (dolutegraviirista on saatavilla erillinen valmiste tähän annosmuutokseen, ks. kohta 4.2).
<i>Oraaliset ehkäisyvalmisteet</i>		
Etinyyliestradioli (EE) ja norelgestromiini (NGMN) / Dolutegraviiri	Dolutegraviirin vaikutus: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Dolutegraviirin vaikutus: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegraviirilla ei ollut farmakodynaamista vaikutusta luteinisoivaan hormoniin (LH), follikkelia stimuloivaan hormoniin (FSH) eikä progesteroniin. Oraalisten ehkäisyvalmisteiden annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun niitä käytetään samanaikaisesti Dovaton kanssa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on kerrottava dolutegraviiriin (yksi Dovaton vaikuttavista aineista, ks. jäljempänä) mahdollisesti liittyvästä hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskistä, ja heidän kanssaan on keskusteltava tehokkaista ehkäisy menetelmistä.

Jos nainen suunnittelee raskautta, hänen kanssaan on keskusteltava Dovato-hoidon jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä.

Raskaus

Kaksoishoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla.

Botswanassa toteutetussa ihmisen raskauksien lopputuloksia koskevassa seurantatutkimuksessa todettiin, että hermostoputken sulkeutumishäiriöiden määrä suurenee hieman. Naisilla, jotka käyttivät raskauden alkaessa dolutegraviiria sisältävää lääkitystä, todettiin 7 tapausta 3 591 synnytyksen aineistossa (0,19 %; 95 % lv 0,09 %; 0,40 %). Naisilla, jotka käyttivät raskauden alkaessa muuta kuin dolutegraviiria sisältävää lääkitystä, todettiin 21 tapausta 19 361 synnytyksen aineistossa (0,11 %; 95 % lv 0,07 %; 0,17 %).

Yleisessä populaatiossa hermostoputken kehityshäiriöiden ilmaantuvuus on 0,5–1 tapausta 1 000 elävänä syntyneeltä lasta kohti (0,05–0,1 prosenttia). Useimmat hermostoputken kehityshäiriöt tapahtuvat alkionkehityksen neljän ensimmäisen viikon aikana (noin 6 viikon kuluessa viimeisistä kuukautisista). Jos Dovato-hoitoa saavan potilaan raskaus varmistuu ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, potilaan kanssa keskustellaan Dovato-hoidon jatkamiseen liittyvistä hyödyistä ja riskeistä ja niitä verrataan retroviruslääkityksen vaihtoon liittyviin hyötyihin ja riskeihin. Keskustelussa on otettava huomioon raskausviikot ja hermostoputken sulkeutumishäiriöiden kehittymisen kannalta kriittinen ajanjakso.

Retroviruslääkkeiden raskausrekisteristä (Antiretroviral Pregnancy Registry) analysoidut tiedot yli 600 naisesta, jotka altistuivat dolutegraviirille raskausaikana, eivät viittaa merkittävien synnynnäisten

kehityshäiriöiden riskin suurenemiseen. Tiedot eivät kuitenkaan vielä riitä hermostoputken sulkeutumishäiriöiden riskin arviointiin.

Dolutegraviirin lisääntymistoksikologisissa eläinkokeissa ei havaittu haitallisia vaikutuksia kehitykseen, ei myöskään hermostoputken kehityshäiriöitä (ks. kohta 5.3).

Tiedot yli tuhannesta lapsesta, joiden äidit altistuivat dolutegraviirille raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, eivät viittaa siihen, että sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvan toksisuuden riski olisi suurentunut. Dovatoa voidaan käyttää raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, jos mahdollinen sikiöön kohdistuva riski on perusteltu odotetun hyödyn vuoksi.

Dolutegraviiri läpäisee istukan ihmisillä. HIV-infektion saaneilla raskaana olevilla naisilla sikiön napanuoran dolutegraviiripitoisuuden mediaani oli noin 1,3-kertainen verrattuna äidin perifeeriseen plasmapitoisuuteen.

Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin ei ole riittävästi tietoa.

Laajat tiedot lamivudiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla (yli 5 200 raskautta, tiedot ensimmäiseltä raskauskolmannekselta) eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan toksisuuteen.

Eläinkokeiden mukaan lamivudiini saattaa estää solun DNA:n replikaatiota (ks. kohta 5.3). Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt

Nukleosidi- ja nukleotidianalogien on osoitettu aiheuttavan *in vitro* ja *in vivo* eriasteisia mitokondriovaurioita. HIV-negatiivisilla vastasyntyneillä, jotka ovat altistuneet nukleotidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.4).

Imetys

Dolutegraviiri erittyy pieninä määrinä ihmisen rintamaitoon (dolutegraviirin rintamaidon ja äidin plasman suhteen mediaanin on osoitettu olevan 0,033). Dolutegraviirin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin ei ole riittävästi tietoa.

Perustuen yli 200:aan HIV:hen hoitoa saaneeseen äiti-lapsi-pariin lamivudiinin pitoisuudet HIV-hoitoa saaneiden äitien imetettyjen lasten seerumissa ovat hyvin matalat (< 4 % pitoisuus äidin seerumiin verrattuna) ja laskevat asteittain mittaamattomiin, kun imetetty pikkulapset saavuttavat 24 viikon iän. Lamivudiinin turvallisuudesta annosteltaessa alle 3 kuukauden ikäisille vauvoille ei ole saatavilla tietoja.

On suositeltavaa, että HIV-infektion saaneet naiset eivät imetä lapsiaan HIV-tartunnan välttämiseksi.

Hedelmällisyys

Dolutegraviirin tai lamivudiinin vaikutuksista miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeet viittaavat siihen, että dolutegraviirilla tai lamivudiinilla ei ole vaikutusta miesten tai naisten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Dovato ei vaikuta tai sillä on merkityksetön vaikutus ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Potilaille on kerrottava, että dolutegraviirihoidon aikana on esiintynyt huimausta ja uneliaisuutta. Potilaan kliininen tila ja Dovaton haittavaikutusprofiili on pidettävä mielessä, kun arvioidaan potilaan ajokykyä tai kykyä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat päänsärky (3 %), ripuli (2 %), pahoinvointi (2 %) ja unettomuus (2 %).

Vaikein dolutegraviirille raportoitu haittavaikutus oli yliherkkyysreaktio, johon liittyi ihottumaa ja vaikeita maksavaikutuksia (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset kliinisessä tutkimuksessa ja markkinoille saattamisen jälkeisistä kokemuksista, on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmittäin ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2 Dovaton haittavaikutusten yhteenvetotaulukko; tiedot perustuvat Dovaton ja sen vaikuttavien aineiden kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille saattamisen jälkeisiin kokemuksiin

Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Melko harvinainen:	neutropenia, anemia, trombositopenia
Hyvin harvinainen:	puhdas punasoluaplusia
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	
Melko harvinainen:	yliherkkyys (ks. kohta 4.4), elpyvän immunitetin oireyhtymä (ks. kohta 4.4)
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin harvinainen:	maitohappoasidoosi
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>	
Yleinen:	masennus, ahdistuneisuus, unettomuus, poikkeavat unet
Melko harvinainen:	itsemurha-ajatukset*, itsemurhayritys*, paniikkikohtaus *erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia.
Harvinainen:	itsemurha* *erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia.
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleinen:	päänsärky
Yleinen:	heitehuimaus, uneliaisuus
Hyvin harvinainen:	perifeerinen neuropatia, parestesia
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleinen:	pahoinvointi, ripuli
Yleinen:	oksentelu, ilmavaivat, vatsakipu/ -vaiva

Harvinainen:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleinen:	ALAT- ja/tai ASAT-arvon kohoaminen
Melko harvinainen:	hepatiitti
Harvinainen:	akuutti maksan vajaatoiminta ¹ , bilirubiiniarvon kohoaminen ²
<i>Iho ja ihonalainen kudος:</i>	
Yleinen:	ihottuma, kutina, alopesia
Harvinainen:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleinen:	nivelsärky, lihasvaivat (mukaanlukien myalgia)
Harvinainen:	rabdomyolyysi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Yleinen:	väsytys
<i>Tutkimukset:</i>	
Yleinen:	kreatiniinikinaasiarvon (CK) kohoaminen, painonnousu
Harvinainen:	kohonneet amylaasiarvot
¹ Tämä haittavaikutus todettiin markkinoille saattamisen jälkeisessä valvonnassa dolutegraviirilla, kun sitä käytettiin yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa. Esiintymistiheys harvinainen arvioitiin perustuen markkinoille saattamisen jälkeisiin raportteihin. ² Yhdessä transaminaasiarvojen kohoamisen kanssa.	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Muutokset biokemiallisissa laboratorioarvoissa

Dolutegraviiria käytettäessä on todettu seerumin kreatiniiniarvon nousua hoidon ensimmäisellä viikolla, kun samanaikaisesti on käytetty muita retroviruslääkevalmisteita. Seerumin kreatiniiniarvon nousua esiintyi dolutegraviiri-lamivudiini-hoidon ensimmäisten 4 hoitoviikon aikana, ja se pysyi vakaana koko 48 viikon jakson ajan. Yhdistetyissä GEMINI-tutkimuksissa 48 viikon hoidon jälkeen todettu keskimuutos lähtötasosta oli 10,3 µmol/l (vaihteluväli -36,3; 55,7 µmol/l). Muutokset liittyvät dolutegraviirin estävään vaikutukseen kreatiniinia kuljettavissa munuaisten tubulaarisissa kuljettajaproteiineissa. Näitä muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä, koska ne eivät kuvaa glomerulusten suodatusnopeuden muutosta.

Samanaikainen B- tai C-hepatiitti

Dolutegraviirin vaiheen III tutkimuksiin sai ottaa mukaan samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavia potilaita, mikäli maksan toimintakokeiden lähtöarvot olivat enintään viisinkertaiset normaalialueen ylärajaan (ULN) verrattuina. Kaiken kaikkiaan turvallisuusprofiili oli samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla samanlainen kuin potilailla, joilla ei ollut B- tai C-hepatiittia, joskin ASAT- ja ALAT-arvojen poikkeavuuksia ilmeni enemmän B- ja/tai C-hepatiittia sairastavien alaryhmässä kaikissa hoitoryhmissä. Elpyvän immuniteetin oireyhtymään sopivaa maksaarvojen kohoamista havaittiin dolutegraviirihoidon alkaessa joillakin samanaikaista B- ja/tai C-hepatiittia sairastavilla potilailla, varsinkin niillä, joiden B-hepatiittihoido lopetettiin (ks. kohta 4.4).

Metaboliset parametrit

Paino sekä veren lipidi- ja glukoosiarvot saattavat nousta antiretroviraalisen hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on raportoitu erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnustettuja riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-infektio tai jotka ovat saaneet retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa pitkään. Osteonekroosin esiintymistiheyttä ei tiedetä (ks. kohta 4.4).

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Jos HIV-potilaalla on vaikea immuunivajaus retroviruslääkkeiden yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa, hänelle voi kehittyä oireettomien tai piilevien opportunististen infektioiden aiheuttama tulehdusreaktio. Autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Niiden raportoitu ilmaantumisaika on kuitenkin vaihtelevampi, ja näitä tapahtumia voi esiintyä useita kuukausia hoidon alkamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Dovaton vaikutuksista lapsipotilaisiin ei ole kliinisiä tutkimustietoja. Yksittäisiä komponentteja on tutkittu nuorilla (12–17-vuotiailla).

Dolutegraviirista ja lamivudiinista saatujen rajallisten tietojen perusteella, kun sitä käytettiin erillisenä yksikkönä yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa nuorten (12–17-vuotiaiden) hoitoon, ei todettu muun tyyppisiä haittavaikutuksia kuin aikuisilla oli havaittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Dolutegraviirin tai lamivudiinin akuuttiin yliannostukseen ei ole havaittu liittyvän mitään erityisiä oireita tai löydöksiä haittavaikutuksissa lueteltujen oireiden ja löydösten lisäksi.

Dovaton yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa potilaalle on annettava asianmukaista tukihoitoa ja hänen tilaansa on seurattava tarpeen mukaan. Koska lamivudiini on dialysoitavissa, jatkuvaa hemodialyysia voidaan käyttää yliannostuksen hoidossa. Tätä ei kuitenkaan ole tutkittu. Koska dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, se ei todennäköisesti poistu merkittävässä määrin dialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, HIV-infektion hoitoon tarkoitetut viruslääkkeiden yhdistelmävalmisteet. ATC-koodi: J05AR25

Vaikutusmekanismi

Dolutegraviiri estää HIV-integraasin toimintaa sitoutumalla integraasin aktiiviseen kohtaan. Tämä estää retroviraalisen deoksiribonukleiinihapon (DNA) integroitumisen isäntäsolun DNA:han (strand transfer), mikä on välttämätöntä HI-viruksen monistumisessa.

Lamivudiini estää aktiivisen metaboliittinsa 5'-trifosfaatin (TP) (sytidiinin analogi) kautta HIV-1:n ja HIV-2:n käänteiskopioijaensyymiä saaden aikaan monofosfaattimuodon asettumisen viruksen DNA-ketjuun, mistä on seurauksena ketjun muodostumisen pysähtyminen. Lamivudiinitrifosfaattien affiniteetti isäntäsolun DNA-polymeraaseihin on huomattavasti vähäisempi.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen teho soluviljelmässä

Dolutegraviirin ja lamivudiinin on osoitettu estävän replikaatiota sekä HIV:n laboratorioskannoissa että kliinisissä isolaateissa useissa eri solutyypeissä, mukaan lukien transformoiduissa T-solulinjoissa, monosyyteistä tai makrofageista peräisin olevissa linjoissa ja aktivoitujen perifeerisen veren mononukleaarisolujen (peripheral blood mononuclear cells, PMBC) primaariviljelmissä sekä monosyyteissä/makrofageissa. Vaikuttavan aineen pitoisuus, joka tarvittiin vaikuttamaan virusreplikaatioon 50 %:lla (IC_{50} – puolet maksimaalisen virusreplikaation estävästä pitoisuudesta) vaihteli virus- ja isäntäsolutyypeittäin.

Dolutegraviirin IC_{50} erilaisissa laboratorioskannoissa oli PBMC-soluja käytettäessä 0,5 nM, ja MT-4-soluja käytettäessä se oli 0,7–2 nM. Vastaavia IC_{50} -lukemia saatiin kliinisillä isolaateilla, eikä alatyypien välillä ollut huomattavia eroja. Paneelissa, joka koostui alatyypeihin A, B, C, D, E, F ja G ja ryhmään O kuuluneista 24:stä HIV-1-isolaatista, IC_{50} -arvojen keskiarvo oli 0,2 nM (vaihteluväli 0,02–2,14). Kolmessa HIV-2-isolaatissa IC_{50} -arvojen keskiarvo oli 0,18 nM (vaihteluväli 0,09–0,61).

Lamivudiinin IC_{50} -arvojen mediaani tai keskiarvo HIV-1-laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 0,007–2,3 μ M. Lamivudiinin IC_{50} -arvojen keskiarvo HIV-2- (LAV2- ja EHO-) laboratorioskantoja vastaan olivat välillä 0,16–0,51 μ M. Lamivudiinin IC_{50} -arvot HIV-1:n alatyyppejä (A–G) vastaan olivat välillä 0,001–0,170 μ M, ryhmän O alatyyppejä vastaan 0,030–0,160 μ M ja HIV-2-isolaatteja vastaan 0,002–0,120 μ M perifeerisissä veren mononukleaarisolussa.

HIV-1-isolaatit (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; ja alatyyppejä C tai CRF_AC, n = 13), jotka oli saatu 37 afrikkalaiselta ja aasialaiselta aiemmin hoitamattomalta potilaalta, olivat herkkiä lamivudiinille (IC_{50} :n kerrannaismuutokset < 3,0). Tutkitut ryhmän O isolaatit potilailta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiviraalista hoitoa, olivat erittäin herkkiä lamivudiinille.

Ihmisen seerumin vaikutus

Sataprosenttisessa ihmisen seerumissa dolutegraviirin tehon kerrannaisiirtymä (fold shift) oli keskimäärin 75-kertainen, minkä seurauksena proteiinin suhteen korjattu IC_{90} oli 0,064 μ g/ml. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäistä (alle 36 %).

Resistenssi

Dovato on tarkoitettu käytettäväksi silloin kun ei ole dokumentoitua eikä epäiltyä resistenssiä integraasineestäjien lääkeryhmän lääkkeille eikä lamivudiinille (ks. kohta 4.1). Katso tietoja *in vitro* resistenssistä ja ristiresistenssistä muiden integraasi- tai NRTI-lääkeryhmän lääkkeille dolutegraviirin ja lamivudiinin valmisteyhteenvetoista.

GEMINI-1- (204861) ja GEMINI-2- (205543) tutkimuksissa 12 tutkittavaa dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmäryhmässä ja 9 tutkittavaa dolutegraviiria ja tenofoviiridisoproksiilin ja emtrisitabiinin kiinteää yhdistelmävalmistetta saaneessa ryhmässä täytti hoidon lopettamisen virologiset kriteerit viikkoon 144 mennessä. Kenellekään heistä ei kehittynyt hoidon aikana resistenssiä integraasineestäjille eikä NRTI-lääkeryhmän lääkkeille.

Aiemmin hoitamattomilla potilailla, jotka saivat dolutegraviiria + kahta NRTI-valmistetta vaiheen IIb ja vaiheen III tutkimuksissa, ei havaittu resistenssin kehittymistä integraasineestäjien lääkeryhmän eikä NRTI-lääkeryhmän lääkkeille (n = 1 118, seuranta aika 48–96 viikkoa).

Vaikutukset sydänsähkökäyrään

Merkittäviä QTc-aikaan kohdistuvia vaikutuksia ei todettu dolutegraviirilla, kun annokset ylittivät kliinisen annoksen noin kolminkertaisesti. Samankaltaisia tutkimuksia ei ole tehty lamivudiinilla.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkittavat, jotka eivät olleet aiemmin saaneet antiretroviraalista lääkitystä

Tutkimusten GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543) tiedot tukevat käsitystä Dovaton tehosta. Nämä kaksi identtistä vaiheen III tutkimusta olivat 148 viikon pituisia satunnaistettuja, kaksoissokkoutettuja, rinnakkaisryhmissä toteutettuja, kontrolloituja, vähintään samanveroisuutta arvioineita monikeskustutkimuksia. Tutkimuksissa hoitoa sai yhteensä 1 433 HIV-1-positiivista aikuispotilasta, jotka eivät olleet aiemmin käyttäneet antiretroviraalisia lääkkeitä. Tutkimukseenottohetkellä tutkittavien plasman HIV-1-RNA-määrä oli 1 000 kopiota/ml – \leq 500 000 kopiota/ml. Tutkittavat satunnaistettiin saamaan joko kahden lääkkeen yhdistelmähoitona dolutegraviiria (50 mg) ja lamivudiinia (300 mg) kerran vuorokaudessa tai dolutegraviiria (50 mg) ja tenofoviiridisoproksiilin ja emtrisitabiinin yhdistelmävalmistetta (245/200 mg) kerran vuorokaudessa. Kunkin GEMINI-tutkimuksen ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli $<$ 50 kopiota/ml viikolla 48 (Snapshot-algoritmi, lähtöryhmien mukainen tutkimuslääkkeelle altistunut populaatio eli ITT-E-populaatio). Kaksoissokkoutettua hoitoa jatkettiin viikolle 96 asti, minkä jälkeen avoin hoito jatkui viikolle 148 asti.

Lähtötilanteen yhdistettyjen tietojen analyysissä tutkittavien mediaani-ikä oli 33 vuotta, 15 % oli naisia, 69 % oli valkoihoisia, 9 % kuului CDC:n luokkaan 3 (AIDS-vaihe), 20 %:lla HIV-1-RNA-määrä oli $>$ 100 000 kopiota/ml ja 8 %:lla CD4-positiivisten solujen määrä oli alle 200 solua/mm³. Nämä ominaisuudet olivat samaa luokkaa eri tutkimuksissa ja eri hoitoryhmissä.

Viikon 48 tietojen ensisijaisessa analyysissä dolutegraviirin ja lamivudiinin yhdistelmä oli vähintään samanveroinen dolutegraviirilla ja tenofoviiridisoproksiilin ja emtrisitabiinin kiinteällä yhdistelmävalmisteella toteutetun yhdistelmähoiton kanssa GEMINI-1- ja GEMINI-2-tutkimuksissa. Yhdistettyjen tietojen analyysin tulokset tukevat tätä havaintoa; ks. taulukko 3.

Taulukko 3 Satunnaistetun hoidon virologiset tulokset GEMINI-tutkimusten viikolla 48 (Snapshot-algoritmi)

	GEMINI-1 ja GEMINI-2 yhdistetty tieto*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1-RNA-määrä <50 kopiota/ml	91 %	93 %
Hoitojen välinen ero[†] (95 % luottamusväli)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Virologisen vasteen puuttuminen	3 %	2 %
<u>Syyt</u>		
Analyysijakson tulos ≥50 kopiota/ml	1 %	<1 %
Keskeytetty tehon puutteen takia	<1 %	<1 %
Keskeytetty muista syistä ja ≥50 kopiota/ml	<1 %	<1 %
Retroviruslääkitystä muutettu	<1 %	<1 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	6 %	5 %
<u>Syyt</u>		
Tutkimus keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	1 %	2 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus	4 %	3 %
Tiedot puuttuvat arviointijaksolta, mutta edelleen mukana tutkimuksessa	<1 %	0 %
HIV-1 RNA <50 kopiota/ml lähtötilanteen ominaisuuksien perusteella		
	n/N (%)	n/N (%)
Plasman virusmäärä lähtötilanteessa (kopiota/ml)		
≤100,000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
>100,000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
CD4-positiivisia soluja (solua/ mm³) lähtötilanteessa		
≤200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
>200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
HIV-1:n alatyypit		
B	424 / 467 (91 %)	452 / 488 (93 %)
A	84 / 86 (98 %)	74 / 78 (95 %)
Muu	147 / 163 (90 %)	143 / 151 (95 %)
Sukupuoli		
Miehiä	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Naisia	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
Etninen tausta		
Valkoihoisia	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afroamerikkalainen / afrikkalainen perimä / muu	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

* Yhdistettyjen tietojen analyysin tulokset vastaavat yksittäisten tutkimusten tuloksia, joissa ensisijainen päätetapahtuma saavutettiin (ero niiden potilaiden osuudessa, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli < 50 kopiota/ml viikolla 48 Snapshot-algoritmin perusteella; dolutegraviiri + lamivudiini vs. dolutegraviiri + tenofoviiridisoproksiilin/emtrisitabiinin kiinteä yhdistelmävalmiste). Korjattu ero oli -2,6 (95 % CI -6,7; 1,5) GEMINI-1-tutkimuksessa ja -0,7 (95 % CI -4,3; 2,9) GEMINI-2-tutkimuksessa. Ennalta määritelly vähintään samanveroisuuden raja-arvo oli 10 %.

† Perustuu CMH-stratifioituun analyysiin, jossa tiedot korjattiin seuraavien lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan: Plasman HIV-1-RNA-määrä (≤ 100 000 kopiota/ml vs. > 100 000 kopiota/ml) ja CD4-positiivisten solujen määrä (≤ 200 solua/mm³ vs. > 200 solua/mm³). Yhdistettyjen tietojen analyysin tiedot stratifioitiin myös tutkimuksen mukaan. Arvioinnissa käytetty vähintään samanveroisuuden raja-arvo oli 10 %.

N = kunkin hoitoryhmän tutkittavien määrä.

GEMINI-tutkimusten viikolla 96 ja viikolla 144 HIV-1-RNA-määrän < 50 kopiota/ml saavuttaneiden tutkittavien osuuksien korjattua hoitojen välistä eroa koskevan 95 % luottamusvälin alaraja (Snapshot-

algoritmi) oli suurempi kuin vähintään samanveroisuuden raja-arvo (-10 %). Tämä koski sekä yksittäisiä tutkimuksia että yhdistettyjä tietoja; ks. taulukko 4.

Taulukko 4 Satunnaistetun hoidon virologiset tulokset GEMINI-tutkimusten viikoilla 96 ja 144 (Snapshot-algoritmi)

	GEMINI-1 ja GEMINI-2, yhdistetyt tiedot*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	Viikko 96		Viikko 144	
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Hoitojen välinen ero[†] (95 % luottamusväli)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Virologisen vasteen puuttuminen	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Syyt</u>				
Analyysijakson tulos, ≥50 kopiota/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Keskeytetty tehon puutteen takia	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Keskeytetty muista syistä, ≥50 kopiota/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Retroviruslääkitystä muutettu	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ei virologisia tietoja viikon 96 / viikon 144 kohdalla	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Syyt</u>				
Tutkimus keskeytetty haittavaikutuksen tai kuoleman vuoksi	3 %	3 %	4 %	4 %
Muista syistä keskeytetty tutkimus	8 %	5 %	11 %	9 %
Seurannasta menetetyt potilaat	3 %	1 %	3 %	3 %
Suostumuksen peruutus	3 %	2 %	4 %	3 %
Poikkeaminen tutkimussuunnitelmasta	1 %	1 %	2 %	1 %
Lääkärin päätös	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Tiedot puuttuvat arviointijaksolta, edelleen mukana tutkimuksessa	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

* Yhdistettyjen tietojen analyysin tulokset vastaavat yksittäisten tutkimusten tuloksia.

† Perustuu CMH-stratifioituun analyysiin, jossa tiedot korjattiin seuraavien lähtötilanteen stratifiointitekijöiden mukaan: Plasman HIV-1-RNA-määrä (≤ 100 000 kopiota/ml vs. > 100 000 kopiota/ml) ja CD4-positiivisten solujen määrä (≤ 200 solua/mm³ vs. > 200 solua/mm³). Yhdistettyjen tietojen analyysin tiedot stratifioitiin myös tutkimuksen mukaan. Arvioinnissa käytetty vähintään samanveroisuuden raja-arvo oli 10 %.

N = kunkin hoitoryhmän tutkittavien määrä.

Viikkoon 144 mennessä CD4-positiivisten T-solujen määrän keskisuurenema oli dolutegraviiri + lamivudiini -ryhmässä 302 solua/mm³ ja dolutegraviiri + tenofoviiri/emtrisitabiini -ryhmässä 300 solua/mm³.

Tutkittavat, joilla virologinen suppressio

Dolutegraviirin/lamivudiinin tehoa tutkittavilla, joilla on virologinen suppressio, tukee satunnaistetusta, avoimesta tutkimuksesta (TANGO [204862]) saadut tiedot. Tutkimuksissa hoitoa sai yhteensä 741 aikuista HIV-1-positiivista tutkittavaa, joilla ei ollut näyttöä resistenssistä NRTI-lääkeryhmän eikä integraasinestäjien (INSTI) lääkeriityksen lääkkeitä ja jotka saivat vakaa-annoksista, suppressiivista tenofoviirialafenamidipohjaista hoitoa (TAF-pohjainen hoito). Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan dolutegraviirin/lamivudiinin kiinteää yhdistelmävalmistetta tai jatkamaan TAF-pohjaista hoitoa enintään 200 viikon ajan. Satunnaistamisessa käytettiin stratifiointitekijänä lähtötilanteen hoidon peruslääkeryhmää (proteasiinestäjä, INSTI tai ei-nukleosidirakenteinen käänteiskopioijaentsyymiin estäjä [NNRTI]). Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml (ei virologista vastetta) FDA:n Snapshot-luokituksen mukaisesti viikolla 48 (korjattuna satunnaistamisen stratifiointitekijän suhteen).

Lähtötilanteessa tutkittavien mediaani-ikä oli 39 vuotta, 8 % oli naisia ja 21 % ei-valkoihoisia, 5 % kuului CDC:n luokkaan C (AIDS-vaihe) ja 98 %:lla lähtötilanteen CD4-positiivisten solujen määrä oli ≥ 200 solua/mm³. Nämä ominaisuudet olivat eri hoitoryhmissä samaa luokkaa. Tutkittavien antiretroviraalisen lääkityksen mediaanikesto ennen päivää 1 oli noin 3 vuotta. Noin 80 % käytti lähtötilanteessa INSTI-pohjaista TAF-pohjaista hoitoa (lähinnä elvitegraviiria/kobisistaattia).

Ensisijaisessa viikon 48 analyysissä dolutegraviiri/lamivudiini oli vähintään samanveroinen kuin TAF-pohjainen hoito; molemmissa ryhmissä hoito epäonnistui virologisesti (HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml) < 1 %:lla tutkittavista (taulukko 5).

Taulukko 5 Satunnaistetun hoidon virologiset tulokset TANGO-tutkimuksen viikolla 48 (Snapshot-algoritmi)

	DTG/3TC N = 369	TAF-pohjainen hoito N = 372
HIV-1-RNA-määrä < 50 kopiota/ml*	93 %	93 %
Ei virologista vastetta (≥ 50 kopiota/ml)**	< 1 %	< 1 %
Hoitojen ero[†] (95 %:n luottamusväli)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
<u>Virologisen vasteen puuttumisen syyt:</u>		
Analyysijakson tulos ≥ 50 kopiota/ml	0 %	0 %
Keskeytetty tehon puutteen vuoksi	0 %	< 1 %
Keskeytetty muista syistä ja ≥ 50 kopiota/ml	< 1 %	0 %
Retroviruslääkitystä muutettu	0 %	0 %
Ei virologisia tietoja viikon 48 kohdalla	7 %	6 %
<u>Syyt</u>		
Tutkimus keskeytetty haittatapahtuman tai kuoleman vuoksi	3 %	< 1 %
Tutkimus keskeytetty muista syistä	3 %	6 %
Tiedot puuttuvat arviointijaksolta, mutta edelleen mukana tutkimuksessa	0 %	< 1 %

* Kun vähintään samanveroisuuden raja-arvo on 8 %, DTG/3TC on vähintään samanveroinen kuin TAF-pohjainen hoito viikolla 48 toissijaisessa analyysissä (niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1 RNA-määrä < 50 kopiota/ml).

** Kun vähintään samanveroisuuden raja-arvo on 4 %, DTG/3TC on vähintään samanveroinen kuin TAF-pohjainen hoito viikolla 48 ensisijaisessa analyysissä (niiden tutkittavien osuus, joilla plasman HIV-1-RNA-määrä ≥ 50 kopiota/ml).

† Perustuu CMH-stratifioituun analyysiin, jossa tiedot korjattiin lähtötilanteen kolmannen lääkkeen lääkeryhmän mukaan (proteaasainestäjä, NNRTI, INSTI).

N = tutkittavien määrä kussakin hoitoryhmässä; TAF = tenofoviiralafenamidi.

Hoitotulokset viikolla 48 olivat molemmissa hoitoryhmissä samaa luokkaa riippumatta stratifiointitekijästä ja lähtötilanteen kolmannen lääkkeen lääkeryhmästä sekä eri alaryhmissä, joiden määrittelyperusteina olivat ikä, sukupuoli, etninen tausta, CD4-positiivisten solujen määrä lähtötilanteessa, CDC:n määritelmän mukainen HIV-taudin vaihe ja maat. CD4-positiivisten solujen määrän mediaanimuutos lähtötilanteesta viikolle 48 oli dolutegraviiri/lamivudiinihoitoon siirtyneillä tutkittavilla 22,5 solua/mm³ ja TAF-pohjaista hoitoa jatkaneilla 11,0 solua/mm³.

TANGO-tutkimuksen viikolla 96 niiden tutkittavien osuus, joilla HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml (Snapshot-algoritmi), oli dolutegraviiri/lamivudiiniryhmässä 0,3 % ja TAF-pohjaisen hoidon ryhmässä 1,1 %. Kun vähintään samanveroisuuden raja-arvo oli 4 %, dolutegraviiri/lamivudiinihoito pysyi vähintään samanveroisena kuin TAF-pohjainen hoito korjattua hoitojen välistä eroa (-2,0 %; 0,4 %) koskevan 95 % luottamusvälin ylärajan ollessa alle 4 % ITT-E-populaatioissa.

CD4-positiivisten T-solujen määrän mediaanimuutos lähtötilanteesta viikolle 96 oli dolutegraviiri/lamivudiiniryhmässä 61 solua/mm³ ja TAF-pohjaisen hoidon ryhmässä 45 solua/mm³.

Viikolla 144 niiden tutkittavien osuus, joilla HIV-1-RNA-määrä oli ≥ 50 kopiota/ml (Snapshot-algoritmi), oli dolutegraviiri/lamivudiiniryhmässä 0,3 % ja TAF-pohjaisen hoidon ryhmässä 1,3 %. Kun vähintään samanveroisuuden raja-arvo oli 4 %, dolutegraviiri/lamivudiinihoito pysyi vähintään samanveroisena kuin TAF-pohjainen hoito korjattua hoitojen välistä eroa (-2,4%; 0,2 %) koskevan 95 % luottamusvälin ylärajan ollessa alle 4 % ITT-E-populaatiossa.

CD4-positiivisten T-solujen määrän mediaanimuutos lähtötilanteesta viikolle 144 oli dolutegraviiri/lamivudiiniryhmässä 36 solua/mm³ ja TAF-pohjaisen hoidon ryhmässä 35 solua/mm³.

Pediatriset potilaat

Dovaton, tai dolutegraviirin ja lamivudiinin kaksoishoidon, tehoa ei ole tutkittu lapsilla tai nuorilla.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Dovato-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien HIV-infektion hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Kun lääke annettiin tyhjään mahaan, Dovatolla saavutettiin bioekvivalentit dolutegraviirin C_{\max} -arvot verrattuna tilanteeseen, jossa dolutegraviiri (50 mg) annettiin yhdessä lamivudiinin (300 mg) kanssa. Dolutegraviirin AUC_{0-t} -arvo oli 16 % suurempi Dovatoa käytettäessä kuin dolutegraviirin (50 mg) ja lamivudiinin (300 mg) yhdistelmää käytettäessä. Tätä suurenemaa ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Kun lääke annettiin tyhjään mahaan, Dovatolla saavutettiin bioekvivalentit lamivudiinin AUC -arvot verrattuna tilanteeseen, jossa lamivudiini (300 mg) annettiin samanaikaisesti dolutegraviirin (50 mg) kanssa. Dovatoa käytettäessä lamivudiinin C_{\max} oli 32 % suurempi kuin lamivudiinin (300 mg) ja dolutegraviirin (50 mg) yhdistelmää käytettäessä. Lamivudiinin suuremmalla C_{\max} -arvolla ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Imeytyminen

Dolotegraviiri ja lamivudiini imeytyvät nopeasti suun kautta annettuna. Dolutegraviirin absoluuttista hyötyosuutta ei ole varmistettu. Suun kautta otetun lamivudiinin absoluuttinen hyötyosuus on aikuisilla noin 80–85 %. Keskimääräinen aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (t_{\max}) oli dolutegraviirilla 2,5 tuntia ja lamivudiinilla 1,0 tuntia, kun Dovato annosteltiin paastotilassa.

Dolutegraviirialtistus oli yleensä samanlainen terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla oli HIV-1-infektio. Aikuispotilailla, joilla oli HIV-1-infektio ja jotka käyttivät 50 mg dolutegraviiria kerran vuorokaudessa, populaatiofarmakokineettisiin analyyseihin perustuvat vakaan tilaan farmakokineettiset parametrit (geometrisen keskiarvo [variaatiokerroin, CV, %]) olivat: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja $C_{\min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Toistuvasti seitsemän vuorokauden ajan suun kautta kerran vuorokaudessa annostellun lamivudiinin 300 mg annoksen jälkeen keskimääräinen (CV) vakaan tilan C_{\max} on 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26 %) ja keskimääräinen (CV) $AUC_{(0-24)}$ on 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %).

Kun yksittäinen Dovato-tabletti annettiin rasvaisen aterian yhteydessä, dolutegraviirin $AUC_{(0-\infty)}$ oli 33% suurempi, huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) oli 21 % suurempi ja lamivudiinin huippupitoisuus plasmassa (C_{\max}) oli 30 % pienempi verrattuna annosteluun paastotilassa. Lamivudiinin $AUC_{(0-\infty)}$ ei muuttunut rasvaisen aterian vaikutuksesta. Nämä tulokset eivät ole kliinisesti merkittäviä. Dovato voidaan ottaa joko ruuan kanssa tai tyhjään mahaan.

Jakautuminen

Dolutegraviirin näennäiseksi jakautumistilavuudeksi (V_d/F) arvioidaan 17-20 l. Tutkimuksissa, joissa lamivudiinia annettiin laskimonsisäisesti, sen keskimääräisen näennäinen jakautumistilavuus oli 1,3 l/kg.

Dolutegraviiri sitoutuu voimakkaasti (> 99 %) ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* -tulosten perusteella. Dolutegraviirin sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole riippuvainen dolutegraviirin pitoisuudesta. Lääkeaineeseen liittyvän radioaktiivisuuden suhde kokoverestä ja plasmasta mitattuna oli keskimäärin 0,441–0,535, mikä osoitti, että radioaktiivisuuden kiinnittyminen verisolukomponentteihin oli hyvin vähäistä. Dolutegraviirin sitoutumaton fraktio plasmassa suurenee, kun seerumin albumiinipitoisuus on pieni (< 35 g/l), kuten havaitaan potilailla, joilla on keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Lamivudiinin farmakokinetiikka on lineaarista terapeuttisilla annoksilla ja sen sitoutuminen plasman proteiineihin *in vitro* on vähäistä (< 16–36 % seerumin albumiiniin).

Dolutegraviiria ja lamivudiinia todetaan aivo-selkäydinnesteessä (likvorissa). Kun 13:lle aikaisemmin hoitamattomalle tutkittavalle annettiin dolutegraviiria + abakaviiri-lamivudiinia stabiilina hoito-ohjelmalla, dolutegraviirin pitoisuus likvorissa oli keskimäärin 18 ng/ml (verrattavissa sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa ja suurempi kuin IC₅₀). Lamivudiinin keskimääräinen likvorin/seerumin pitoisuussuhde 2–4 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen oli noin 12 %. Keskushermostoon pääsevistä lamivudiinimäärästä tai pääsyn kliinisestä merkityksestä tehoon ei ole täsmällistä tietoa.

Dolutegraviiria tavataan naisten ja miesten genitaalialueella. AUC-arvot kohdunkaulan ja emättimen eritteessä ja kohdunkaulan ja emättimen kudoksissa olivat 6–10 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana. AUC-arvo oli siemennesteessä 7 % ja peräsuolen kudoksessa 17 % vastaavista plasman AUC-arvoista vakaan tilan aikana.

Biotransformaatio

Dolutegraviiri metaboloituu ensisijaisesti UGT1A1:n välityksellä ja vähäisessä määrin CYP3A:n kautta (9,7 % kokonaisannoksesta ihmisellä tehdyssä massatasapainotutkimuksessa). Dolutegraviiri on vallitseva yhdiste plasmassa. Muuttumaton vaikuttava lääkeaine eliminoituu vain vähäisessä määrin munuaisten kautta (< 1 % annoksesta). Suun kautta annetusta koko annoksesta 53 % erittyy muuttumattomana ulosteeseen. Ei tiedetä, johtuuko tämä kokonaan tai osittain imeytymättömästä vaikuttavasta aineesta vai sappien erittyneestä glukuronidikonjugaatista, joka voi pilkkoutua edelleen suolen luumenissa takaisin lähtöaineeksi. Suun kautta annetusta koko annoksesta 32 % erittyy virtsaan dolutegraviirin eetteriglukuronidina (18,9 % koko annoksesta), N-dealkylaatiometaboliittina (3,6 % koko annoksesta) ja metaboliittina, jota muodostuu, kun bentseenirenkaaseen liittynyt hiili hapettuu (3,0 % koko annoksesta).

Metaboloitumisen merkitys lamivudiinin eliminaatiossa on pieni. Lamivudiini erittyy pääosin munuaisten kautta muuttumattomana. Metaboliset yhteisvaikutukset lamivudiinin kanssa ovat epätodennäköisiä vähäisen maksametabolian (5–10 %) vuoksi.

Yhteisvaikutukset

In vitro dolutegraviirilla ei ollut suoraa vaikutusta tai sillä oli heikko estovaikutus (IC₅₀ > 50 µM) sytokromi P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 tai UGT2B7 -entsyymeihin tai kuljettajaproteiineihin P-gp, BCRP, BSEP, orgaanisten anionien kuljettajaproteiini (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, monilääkeresistenssiproteiini (MRP) 2 tai MRP4. *In vitro* dolutegraviiri ei indusoinut CYP1A2-, CYP2B6- eikä CYP3A4-entsyymien toimintaa. Näihin tietoihin perustuen dolutegraviirin ei odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden farmakokinetiikkaan, jotka ovat merkittävien entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja (ks. kohta 4.5).

In vitro dolutegraviiri ei ollut ihmisen OATP1B1-, OATP1B3- eikä OCT1-kuljettajaproteiinin substraatti.

In vitro, lamivudiini ei estänyt tai indusoinut CYP-entsyymejä (kuten CYP3A4, CYP2C9 tai CYP2D6) ja osoitti heikkoa tai olematonta kykyä estää kuljettajaproteiineja OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 tai MATE2-K. Lamivudiinin ei siksi odoteta vaikuttavan sellaisten lääkeaineiden plasmapitoisuuksiin, jotka ovat näiden entsyymien tai kuljettajaproteiinien substraatteja.

Lamivudiini ei metaboloitunut merkittävästi CYP-entsyymien välityksellä.

Eliminaatio

Dolutegraviirin terminaalinen puoliintumisaika on noin 14 tuntia. Suun kautta annetun annoksen jälkeen näennäinen puhdistuma (CL/F) on HIV-potilailla noin 1 litra/tunti populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella.

Lamivudiinin eliminaation puoliintumisaika on 18–19 tuntia. Potilailla, jotka saavat lamivudiinia 300 mg kerran vuorokaudessa, lamivudiini-TP:n terminaalinen solunsisäinen puoliintumisaika oli 16–19 tuntia. Lamivudiinin keskimääräinen systeeminen puhdistuma on noin 0,32 l/h/kg. Pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen virtsaan orgaanisten kationien kuljetusjärjestelmien kautta (> 70 %). Tutkimukset munuaistoiminnan häiriöistä kärsivillä potilailla osoittavat, että niillä on vaikutusta lamivudiinin eliminaatioon. Annoksen pienentäminen on tarpeen potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min (ks. kohta 4.2).

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Satunnaistetussa annoksenmääritystutkimuksessa, jossa HIV-1-infektiota sairastaville potilaille annettiin pelkkää dolutegraviiria (ING111521), antiviraalinen vaikutus alkoi nopeasti ja oli annoksesta riippuvainen. HIV-1-RNA-määrän lasku oli 11. päivänä keskimäärin 2,5 log₁₀ (keskiarvo), kun annos oli 50 mg. Tämä antiviraalinen vaste säilyi 3–4 vuorokautta viimeisen annoksen jälkeen 50 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä.

Erityisryhmät

Lapset

Kun dolutegraviiria annettiin 50 mg kerran vuorokaudessa suun kautta 10 nuorelle (ikäjakauma 12–17 vuotta), joilla oli HIV-1-infektio ja jotka olivat saaneet aiemmin retroviruslääkkeitä, dolutegraviirin farmakokinetiikka osoitti, että dolutegraviirialtistus oli verrattavissa samaa annostusta saaneiden aikuisten altistukseen.

Nuorista, jotka saavat vuorokausiannoksena 300 mg lamivudiinia, on vain vähän tietoja saatavilla. Farmakokineettiset parametrit ovat verrattavissa aikuisille raportoituihin.

Iäkkäät potilaat

Dolutegraviirista tehty populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustui HIV-1-infektiota sairastavien aikuisten potilaiden tietoihin, osoitti, ettei iällä ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta dolutegraviirialtistukseen.

Dolutegraviirista ja lamivudiinista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja yli 65-vuotiaista tutkittavista.

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista ja lamivudiinista.

Muuttumattoman lääkeaineen poistumisella munuaisten kautta on vain vähäinen merkitys dolutegraviirin eliminoitumisessa. Dolutegraviirin farmakokinetiikkaa tutkittiin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla potilailla. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavien potilaiden ja vastaavien terveiden tutkittavien välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä eroja. Dolutegraviiria ei ole tutkittu dialyysipotilailla, mutta altistuksessa ei odoteta olevan eroavaisuuksia.

Lamivudiinilla tehdyt tutkimukset osoittavat, että heikentyneestä puhdistumasta johtuen pitoisuudet plasmassa (AUC) ovat suurempia potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö.

Lamivudiinille saadun tiedon perusteella Dovatoa ei suositella potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 30 ml/min.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tiedot on saatu erikseen dolutegraviirista ja lamivudiinista.

Dolutedraviiri metaboloituu ja eliminoituu ensisijaisesti maksassa. Dolutedraviiria annettiin 50 mg:n kerta-annoksena kahdeksalle tutkittavalle, joilla oli keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka B), ja kahdeksalle vastaavalle terveelle aikuiselle. Vaikka dolutedraviirin kokonaispitoisuus plasmassa oli molemmissa ryhmissä samanlainen, sitoutumattoman dolutedraviirin pitoisuus oli keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaneilla potilailla 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä verrokeilla. Annostuksen muuttamista ei katsota tarpeelliseksi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta dolutedraviirin farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Tiedot potilaista, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, osoittavat, että maksan toiminnan heikkenemisellä ei ole merkittävää vaikutusta lamivudiinin farmakokinetiikkaan.

Lääkeaineita metaboloivien entsyymien polymorfismit

Ei ole viitteitä siitä, että lääkkeitä metaboloivien entsyymien yleiset polymorfismit muuttaisivat dolutedraviirin farmakokinetiikkaa kliinisesti merkittävästi. Kliinisiin tutkimuksiin osallistuneilta terveiltä tutkittavilta kerätyistä farmakogenomisista näytteistä tehty meta-analyysi osoitti, että kun tutkittavilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi hidas dolutedraviirimetabolia (n = 7), dolutedraviirin puhdistuma pieneni 32 % ja AUC-arvo suureni 46 % verrattuna tutkittaviin, joilla oli UGT1A1-genotyyppi, johon liittyi normaali UGT1A1-entsyymiin kautta välittyvä metabolia (n = 41).

Sukupuoli

Populaatiofarmakokineettiset analyysit yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista kliinisistä tutkimuksista, joissa dolutedraviiria tai lamivudiinia annettiin aikuisille yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa, osoittivat, että sukupuoli ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutedraviiri- tai lamivudiinialtistukseen. Ei ole näyttöä siitä, että dolutedraviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten sukupuoli vaikuttaa farmakokineettiin parametreihin.

Etninen tausta

Populaatiofarmakokineettiset analyysit yhdistetyistä farmakokineettisistä tiedoista kliinisistä tutkimuksista, joissa dolutedraviiria annettiin aikuisille yhdessä muiden retroviruslääkkeiden kanssa, osoittivat, että etninen tausta ei vaikuta kliinisesti merkittävästi dolutedraviirialtistukseen. Japanilaisille tutkittaville kerta-annoksena suun kautta annettun dolutedraviirin farmakokinetiikka näytti vastaavan länsimaisilla (yhdyksvaltaisilla) tutkittavilla todettuja farmakokineettisiä parametrejä. Ei ole näyttöä siitä, että dolutedraviirin tai lamivudiinin annoksen muuttaminen olisi tarpeen sen perusteella, miten etninen tausta vaikuttaa farmakokineettiin parametreihin.

Samanaikainen B- tai C-hepatiitti

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, ettei samanaikainen hepatiitti C infektio vaikuttanut kliinisesti merkittävästi dolutedraviirialtistukseen. Samanaikaista hepatiitti B:tä sairastavista tutkittavista on vain vähän farmakokineettisiä tietoja (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Dolutedraviirin ja lamivudiinin yhdistelmän vaikutuksista eläimillä ei ole tietoa.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Dolutedraviiri ei ollut mutageeninen eikä klastogeeninen *in vitro* -testeissä, joissa käytettiin bakteereita ja viljeltyjä nisäkäsoluja, eikä jyräjän mikrotumatestissä *in vivo*. Lamivudiini ei ollut mutageeninen bakteeritesteissä, mutta kuten muutkin nukleosidianalogit, se estää solujen DNA-

replikaatiota *in vitro* nisäkästutkimuksissa, kuten hiiren lymfoomakokeessa. Lamivudiinilla tehtyjen kahden *in vivo* rotan mikrotumatestin tulokset olivat negatiiviset. Lamivudiini ei ole ollut genotoksinen *in vivo* -tutkimuksissa.

Dolutedraviirin ja lamivudiinin yhdistelmän mahdollista karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaisissa tutkimuksissa dolutedraviiri ei ollut karsinogeeninen. Hiirillä ja rotilla tehdyissä pitkäaikaisissa karsinogeenisuustutkimuksissa, joissa käytettiin suun kautta annosteltua lamivudiinia, ei todettu karsinogeenisuuteen viittaavia vaikutuksia.

Lisääntymistoksisuustutkimukset

Eläimillä tehdyt lisääntymistoksisuutta selvittävät tutkimukset osoittavat, että dolutedraviiri ja lamivudiini läpäisevät istukan.

Kun dolutedraviiria annettiin tiineille rotille suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–17. päivänä, sillä ei ollut emoon eikä yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (37,2-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg, AUC-arvon perusteella paastotilassa kerta-annoksena annettuna). Kun dolutedraviiria annettiin tiineille kaneille suun kautta enintään 1 000 mg/kg/vrk tiineyden 6.–18. päivänä, sillä ei ollut yksilönkehitykseen kohdistuvia toksisia vaikutuksia eikä se ollut teratogeeninen (0,55-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg, AUC-arvon perusteella paastotilassa kerta-annoksena annettuna). Kaneilla havaittiin emoon kohdistuvia toksisia vaikutuksia (heikentynyt ravinnonkulutus, ulosteen-/virtsanerityksen niukkuus/puuttuminen, hidastunut painonnousu) annostasolla 1 000 mg/kg (0,55-kertainen altistus verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg, AUC-arvon perusteella paastotilassa kerta-annoksena annettuna).

Lamivudiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa, mutta oli viitteitä siitä, että se lisäisi varhaisia alkiokuolemia kaneilla suhteellisen pienillä systeemisillä altistuksilla, jotka ovat verrattavissa ihmisen altistuksiin. Vastaavaa vaikutusta ei havaittu rotilla edes hyvin suurilla systeemisillä altistuksilla.

Rotilla tehdyt hedelmällisyystutkimukset osoittivat, että dolutedraviirilla tai lamivudiinilla ei ole vaikutusta uroksen tai naaraan hedelmällisyyteen.

Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Suurten päivittäisten dolutedraviiriannosten pitkäaikaisen käytön vaikutuksia on tutkittu toistuvilla suun kautta annetuilla annoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa rotilla (kesto enintään 26 viikkoa) ja apinoilla (kesto enintään 38 viikkoa). Dolutedraviirin ensisijainen vaikutus oli gastrointestinaalinen intoleranssi tai ärsytys, jota todettiin sekä rotilla että apinoilla annostasolla, joiden aiheuttama systeeminen altistus oli rotilla noin 28,5-kertainen ja apinoilla 1,1-kertainen verrattuna ihmisen kliiniseen altistukseen annostasolla 50 mg AUC-arvon perusteella paastotilassa kerta-annoksena annettuna. Koska gastrointestinaalisen intoleranssin katsotaan johtuvan vaikuttavan aineen paikallisesta annostelusta, yksiköt mg/kg tai mg/m² ovat sopivia turvallisuuden määrittäjiä tämän toksisuuden osalta. Gastrointestinaalista intoleranssia esiintyi apinoilla, kun annos oli 30-kertainen verrattuna ihmisen vastaavaan mg/kg-annokseen (verrattu 50-kiloiseen ihmiseen) ja 11-kertainen verrattuna ihmisen mg/m²-annokseen kliinisellä 50 mg:n kokonaisannoksella vuorokaudessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti.
Mannitoli (E421)

Povidoni (K29/32)
Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi (E464)
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Purkki

3 vuotta.

Läpipainopakkaus

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Purkki

Läpinäkymätön, valkoinen polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on polypropyleenistä valmistettu lapsiturvallinen korkki ja polyeteenillä päällystetty, induktiokuumennuksella saumattu tiiviste. Yhdessä pakkauksessa on yksi purkki, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerrannaispakkaus, jossa 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa jokaisessa 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Läpipainopakkaus

Polyklooritrifluorieteenistä (PCTFE) koostuvat läpipainolevyt, joiden molemmat puolet on laminoitu polyvinyylidikloridikalvolla (PVC) ja sinetöity lapsiturvallisella läpipainettavalla kuumasaumatulla alumiinikalvolla. Jokainen 30 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkaus koostuu neljästä läpipainolevystä, joissa jokaisessa on 7 kalvopäällysteistä tablettia ja yhdestä läpipainolevystä, jossa on 2 kalvopäällysteistä tablettia.

Kerrannaispakkaus, jossa 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joissa jokaisessa 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.7.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KOTELO (VAIN YKSITTÄISPAKKAUKSET)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1370/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

dovato

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KOTELO (VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET – PAKKAUKSESSA BLUE BOX - TIEDOT)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x 30) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1370/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

dovato

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN KOTELO (ILMAN BLUE BOX TIETOJA – KERRANNAISPAKKAUKSEN OSA)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1370/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

dovato

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PURKIN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ViiV Healthcare BV

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO (VAIN YKSITTÄISPAKKAUKSET)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1370/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

dovato

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO (VAIN KERRANNAISPAKKAUKSET –
PAKKAUKSESSA BLUE BOX -TIEDOT)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria
ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 90 (3 x 30) tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1370/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

dovato

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:

SN:

NN:

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSEN KOTELO (ILMAN BLUE BOX TIETOJA –
KERRANNAISPAKKAUKSEN OSA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria
ja 300 mg lamivudiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1370/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

dovato

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS ETIKETTI (7 tabletin läpipainolevy)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

ViiV Healthcare BV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Ma
Ti
Ke
To
Pe
La
Su

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS ETIKETTI (2 tabletin läpipainolevy)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dovato 50 mg/300 mg tabletit
dolutegraviiri/lamivudiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

ViiV Healthcare BV

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Päivä alleviivattu tyhjä kenttä
Päivä alleviivattu tyhjä kenttä

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Dovato 50 mg/300 mg kalvopäällysteiset tabletit dolutegraviiri/lamivudiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Dovato on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dovatoa
3. Miten Dovato otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Dovaton säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Dovato on ja mihin sitä käytetään

Dovato on lääke, joka sisältää kahta vaikuttavaa ainetta, joita käytetään ihmisen immuunikatoviruksen eli HIV:n aiheuttaman infektion hoitoon: dolutegraviiria ja lamivudiinia. Dolutegraviiri kuuluu retroviruslääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä *integraasineestäjät* (INI) ja lamivudiini kuuluu retroviruslääkkeiden ryhmään, josta käytetään nimeä *nukleosidianalogikäänteiskopioijaentsyyminestäjät* (NRTI).

Dovatoa käytetään HIV:n hoitoon aikuisille ja yli 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville nuorille.

Dovato ei paranna HIV-infektiota. Se pitää elimistön virusmäärän alhaisella tasolla. Tämä auttaa ylläpitämään CD4-solujen määrää veressä. CD4-solut ovat tiettyntyyppisiä veren valkosoluja, joilla on tärkeä tehtävä elimistön taistelussa infektioita vastaan.

Dovato-hoito ei tehoa kaikkiin ihmisiin samalla tavalla. Lääkäri seuraa hoidon tehoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Dovatoa

Älä ota Dovatoa

- jos olet **allerginen** (*yliherkkä*) dolutegraviirille, lamivudiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät **fampridiini** -nimistä lääkettä (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini; käytetään multipeliskleroosin hoidossa).

→ **Kerro lääkärille**, jos epäilet, että jokin näistä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Jotkut Dovatoa tai muita HIV-yhdistelmähoitoja saavat ovat muita alttiimpia vakaville haittavaikutuksille. Ota huomioon, että riski voi olla suurempi:

- jos sinulla on keskivaikea tai vaikea maksasairaus
 - jos sinulla on joskus ollut jokin maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti B tai C (jos sinulla on hepatiitti B -infektio, älä lopeta Dovaton käyttöä ilman lääkärin kehoitusta, koska hepatiitti voi uusiutua)
 - jos sinulla on munuaisvaivoja.
- **Keskustele lääkärin kanssa ennen Dovaton käyttöä**, jos jokin yllä mainituista koskee sinua. Sinun voi olla tarpeen käydä useammin tarkastuksissa, myös verikokeissa, lääkkehoidon aikana. Ks. lisätietoja kohdasta 4.

Allergiset reaktiot

Dovato sisältää dolutegraviiria. Dolutegraviiri voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. *yliherkkyysoireiden*. Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun käytät Dovatoa.

→ **Lue kohta ”Allergiset reaktiot”** tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Tarkkaile tärkeitä oireita

Joillekin HIV-lääkkeitä käyttäville ihmisille kehittyy muita tiloja, jotka voivat olla vakavia. Näitä ovat esimerkiksi:

- infektioiden ja tulehduksen oireet
- nivelkipu, jäykkyys ja luusto-oireet.

Sinun on tärkeää tietää, millaisiin merkkeihin ja oireisiin on kiinnitettävä huomiota, kun käytät Dovatoa.

→ **Lue kappale ”Muut mahdolliset haittavaikutukset”** tämän pakkausselosteen kohdasta 4.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei ole tarkoitettu alle 12-vuotiaille lapsille ja nuorille, jotka painavat alle 40 kg, sillä Dovatoa ei ole tutkittu tässä potilasryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Dovato

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota Dovatoa samanaikaisesti seuraavan lääkkeen kanssa:

- fampridiini (tunnetaan myös nimellä dalfampridiini), käytetään multipeliskleroosin hoidossa.

Jotkin lääkkeet saattavat vaikuttaa Dovaton tehoon tai suurentaa haittavaikutusten todennäköisyyttä. Dovato voi myös vaikuttaa joidenkin muiden lääkkeiden tehoon.

Kerro lääkärille, jos otat mitä tahansa seuraavassa luettelossa mainittua lääkettä:

- metformiini, jota käytetään **diabeteksen** hoitoon
- **antasidit**, joita käytetään **ruansulatusvaivojen** ja **närästyksen** hoitoon. **Älä ota antasidia** 6 tunnin aikana ennen Dovaton ottamista tai vähintään 2 tuntiin Dovaton ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3 ”Miten Dovato otetaan”)
- ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia. **Jos otat Dovaton aterian yhteydessä**, voit ottaa ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, samanaikaisesti Dovaton kanssa. **Jos otat Dovaton tyhjään mahaan, älä ota ravintolisää tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää kalsiumia, rautaa tai magnesiumia**, 6 tunnin aikana ennen Dovaton ottamista tai vähintään 2 tuntiin Dovaton ottamisen jälkeen (ks. myös kohta 3 ”Miten Dovato otetaan”)
- emtrisitabiini, etraviriini, efavirensi, nevirapiini tai tipranaviiri-ritonaviiriyhdistelmä, joita käytetään **HIV-infektion** hoitoon
- säännöllisesti käytettävät sorbitolia ja muita sokerialkoholeja (esim. ksylitoli, mannitoli, laktitoli tai maltitoli) sisältävät lääkkeet (usein nesteitä)
- kladribiini, jota käytetään **leukemian tai multipeliskleroosin** hoitoon
- rifampisiini, jota käytetään tuberkuloosin ja muiden **bakteeri-infektioiden** hoitoon

- fenytoiini ja fenobarbitaali, joita käytetään **epilepsian** hoitoon
- okskarbatsepiini ja karbamatsepiini, joita käytetään **epilepsian** tai **kaksisuuntaisen mielialahäiriön** hoitoon
- **mäkikuisma** (*Hypericum perforatum*), joka on **masennuksen** hoitoon käytettävä rohdosvalmiste.

→ **Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle**, jos käytät jotakin näistä. Lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai määrätä ylimääräisiä seurantakäyntejä.

Raskaus

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** Dovato-hoitoon liittyvistä riskeistä ja hyödyistä.

Dovaton ottaminen raskaaksi tulemisen aikaan tai raskauden 6 ensimmäisen viikon aikana voi suurentaa hermostoputken kehityshäiriön, kuten spina bifidan (selkärankahalkion), kaltaisen synnynnäisen vian riskiä.

Jos voit tulla raskaaksi Dovatoa käyttäessäsi:

→ **Keskustele lääkärin kanssa** siitä, onko sinun aiheellista käyttää ehkäisyä, esimerkiksi kondomeja tai ehkäisytabletteja.

Kerro lääkäriillesi heti, jos tulet raskaaksi tai suunnittelet raskautta. Lääkäri tarkistaa lääkityksesi. Älä lopeta Dovaton käyttöä keskustelematta siitä lääkärisi kanssa, sillä siitä voi olla haittaa sinulle ja syntymättömälle lapsellesi.

Imetys

Imettämistä **ei suositella** HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä.

Pieni määrä Dovaton sisältämiä aineita voi myös erittyä rintamaitoon.

Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta** lääkärin kanssa **mahdollisimman pian**.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Dovato voi aiheuttaa huimausta, ja muita haittavaikutuksia, jotka heikentävät havaintokykyäsi.

→ Älä aja tai käytä koneita, ellet ole varma, ettei havaintokykyysi ole heikentynyt.

Dovato sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Dovato otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

- Suositeltu Dovato-annos on **yksi tabletti kerran vuorokaudessa**.

Niele tabletti pienen nestemäärän kanssa. Dovato voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjiin mahaan.

Käyttö nuorille

12–17-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 40 kg, voivat ottaa aikuisten annoksen eli yhden tabletin kerran vuorokaudessa.

Antasidit

Antasidit, joita käytetään ruoansulatusvaivojen ja närästyksen hoitoon, voivat estää Dovaton imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Älä ota antasidia 6 tunnin aikana ennen Dovaton ottamista äläkä vähintään 2 tuntiin Dovaton ottamisen jälkeen.

Voit ottaa muut mahalaukun happamuutta vähentävät lääkkeet, kuten ranitidiini ja omepratsoli, samanaikaisesti Dovaton kanssa.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita mahalaukun happamuutta vähentävien lääkkeiden käytöstä Dovaton kanssa.

Ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia

Ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia voivat estää Dovaton imeytymisen elimistöön ja heikentää sen tehoa.

Jos otat Dovaton aterian yhteydessä, voit ottaa ravintolisät tai monivitamiinivalmisteet, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, samanaikaisesti Dovaton kanssa. Jos otat Dovaton tyhjiin mahaan, älä ota ravintolisää tai monivitamiinivalmistetta, joka sisältää kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, 6 tunnin aikana ennen Dovaton ottamista tai vähintään 2 tuntiin Dovaton ottamisen jälkeen.

→ Pyydä lääkäriltä lisäohjeita ravintolisien tai monivitamiinivalmisteiden, jotka sisältävät kalsiumia, rautaa tai magnesiumia, käytöstä Dovaton kanssa.

Jos otat enemmän Dovatoa kuin sinun pitäisi

Jos otat liian monta Dovato-tablettia, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista. Näytä heille Dovato-pakkaus, jos mahdollista.

Jos unohdat ottaa Dovaton

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos kuitenkin seuraava annos pitäisi ottaa jo alle 4 tunnin kuluttua, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan. Jatka sen jälkeen hoitoa kuten aikaisemmin.

→ **Älä ota kaksinkertaista annosta** korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Älä lopeta Dovaton käyttöä kysymättä ensin neuvoa lääkäriltä

Jatka Dovaton käyttöä niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta sen käyttöä, ellei lääkäri kehota lopettamaan hoitoa. Dovaton lopettaminen voi vaikuttaa terveyteesi ja siihen, kuinka tuleva hoito tehoaa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. **Siksi on erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille kaikista muutoksista terveydentilassasi.**

Allergiset reaktiot

Dovato sisältää dolutegraviiria. Dolutegraviiri voi aiheuttaa vakavan allergisen reaktion, ns. *yliherkkyysoireyksen*. Tällainen reaktio on melko harvinainen dolutegraviiria käyttävillä potilailla (voi esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta). Jos saat jonkin seuraavista oireista:

- ihottuma
- kuume
- energian puute (*väsymys*)
- turvotus, joskus kasvojen tai suun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- lihas- tai nivelsäryt.

→ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon.** Lääkäri saattaa määrätä maksa- tai munuaistutkimuksia tai verikokeita, ja Dovato-hoito saatetaan lopettaa.

Hyvin yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **useammalla kuin 1** potilaalla **10:stä**:

- päänsärky
- ripuli
- pahoinvointi

Yleiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1** potilaalla **10:stä**:

- masennus (syvän surun tai arvottomuuden tunne)
- ihottuma
- kutina
- oksentelu
- vatsakipu tai vatsavaivat
- painonnousu
- ilmavaivat
- huimaus
- uneliaisuus
- nukkumisvaikeudet (*unettomuus*)
- poikkeavat unet
- energian puute (*väsymys*)
- hiustenlähtö
- ahdistuneisuus
- nivelkipu
- lihaskipu.

Yleisiä verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- kohonneet maksaentsyymi-arvot (*aminotransferaasit*)
- lihasten tuottamien entsyymien (*kreatiinikinaasi*) kohonneet arvot.

Melko harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1** potilaalla **100:sta**:

- maksatulehdus (*hepatiitti*)
- itsemurhayritys (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
- itsemurha-ajatukset (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia)
- paniikkikohtaus.

Melko harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- veren hyytymisen kannalta tärkeiden verisolujen määrän lasku (*trombosytopenia*)
- alhainen veren punasolujen määrä (*anemia*) tai alhainen valkosolujen määrä (*neutropenia*).

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1** potilaalla **1000:sta**:

- maksan vajaatoiminta (oireena voi olla ihon ja silmänvalkuaisten kellastuminen tai epätavallisen tumma virtsa)
- turvotus, joskus kasvojen tai suun turpoaminen (*angioedeema*), joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- haimatulehdus (*pankreatiitti*)
- lihaskudoksen hajoaminen
- itsemurha (erityisesti potilailla, joilla on aikaisemmin ollut masennusta tai mielenterveysongelmia).

➔ **Kerro välittömästi lääkärillesi** mikäli koet mitä tahansa mielenterveysongelmia (ks. myös muut mielenterveysongelmat yllä).

Harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- bilirubiiniarvon kohoaminen (maksan toimintakoe)
- *amylaasiksi* kutsutun entsyymin määrän lisääntyminen.

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi esiintyä **enintään 1** potilaalla **10 000:sta**:

- maitohappoasidoosi (liikaa maitohappoa veressä)
- tunnottomuus, kihelmöinti iholla (pistely)
- heikkouden tunne raajoissa.

Hyvin harvinaisia verikokeissa havaittavia haittavaikutuksia:

- luuytimen kyvyttömyys tuottaa uusia veren punasoluja (*puhdas punasoluaplasia*).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

HIV-lääkkeiden yhdistelmähoitoa saavilla potilailla voi esiintyä myös muita haittavaikutuksia.

Infektion ja tulehduksen oireet

Henkilöillä, joilla on pitkälle edennyt HIV-infektio tai AIDS, on heikko immuunijärjestelmä ja heidän todennäköisyytensä saada vakavia infektioita (opportunistisia infektioita) on muita suurempi.

Tällaiset infektiot ovat voineet olla ”hiljaisina” ja heikko immuunijärjestelmä ei ole havainnut niitä ennen hoidon aloittamista. Hoidon aloittamisen jälkeen immuunijärjestelmä vahvistuu ja saattaa hyökätä näiden infektioiden kimppuun, mikä voi aiheuttaa infektion tai tulehduksen oireita. Oireita ovat yleensä kuume ja joitakin seuraavista:

- päänsärky
- vatsakipu
- hengitysvaikeudet.

Harvinaisissa tapauksissa immuunijärjestelmä voi vahvistuessaan hyökätä myös terveitä kudoksia vastaan (*autoimmuunisairaukset*). Autoimmuunisairauksien oireet voivat ilmetä useita kuukausia HIV-infektion hoidon aloittamisen jälkeen. Oireita voivat olla:

- sydämentykytyks (nopea tai epäsäännöllinen syke) tai vapina
- yliaktiivisuus (liiallinen levottomuus tai liikehdintä)
- käsistä tai jaloista alkavaa heikkoutta, joka etenee kohti vartaloa.

Jos saat infektion oireita tai huomaat jonkin yllämainituista oireista:

→ **Kerro heti lääkärillesi.** Älä ota muita lääkkeitä infektion hoitoon ilman lääkärin ohjeita.

Nivelkipu, jäykkyys ja luustovaivat

Joillekin HIV-yhdistelmähoitoa saaville potilaille voi kehittyä luukuolio eli *osteonekroosi*. Tässä sairaudessa osa luukudoksesta vaurioituu pysyvästi, koska luun verenkierto on heikentynyt. Tämän sairauden riski voi olla suurentunut:

- jos yhdistelmähoito on jatkunut pitkään
- jos käytetään samanaikaisesti tulehduslääkkeinä kortikosteroideja
- jos potilas käyttää alkoholia
- jos immuunijärjestelmä on hyvin heikko
- jos potilas on ylipainoinen.

Osteonekroosin oireita ovat:

- nivelten jäykkyys
- säryt ja kivut nivelissä (erityisesti lonkassa, polvessa tai hartiassa)
- liikkumisvaikeudet.

Jos huomaat jonkin näistä oireista:

→ **Kerro asiasta lääkäriille.**

Vaikutukset painoon, veren rasva-arvoihin ja verensokeriarvoihin

HIV-hoidon aikana saattaa esiintyä painonnousua ja veren rasva-arvojen sekä verensokeriarvojen suurenemista. Tämä liittyy osittain terveydentilan ja elämäntapojen palautumiseen ennalleen, ja joskus myös itse HIV-lääkkeisiin. Lääkäri määrää kokeita näiden muutosten havaitsemiseksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Dovaton säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja pullossa tai läpipainolevyissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Dovato sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat dolutegraviiri ja lamivudiini. Yksi tabletti sisältää dolutegraviirinatriumia vastaten 50 mg dolutegraviiria ja 300 mg lamivudiinia.
- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, magnesiumstearaatti, mannitoli (E421), povidoni (K29/32), natriumstearyylifumaraatti, hypromelloosi (E464), makrogoli, titaanidioksidi (E171).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Dovato kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia, valkoisia tabletteja, joiden toiselle puolelle on kaiverrettu ”SV 137”.

Kalvopäällysteiset tabletit on pakattu purkkeihin, joissa on lapsiturvallinen korkki tai lapsiturvallisiin läpipainolevyihin.

Purkki

Kussakin lääkepurkissa on 30 kalvopäällysteistä tablettia.

Saatavilla on myös kerrannaispakkauksia, jotka sisältävät 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa jokaisessa 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Läpipainopakkaus

Jokainen läpipainopakkaus sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia. Pakkaus koostuu neljästä läpipainolevystä, joissa jokaisessa on 7 kalvopäällysteistä tablettia ja yhdestä läpipainolevystä, jossa on 2 kalvopäällysteistä tablettia.

Saatavilla on myös kerrannaispakkauksia, jotka sisältävät 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 läpipainopakkausta, joissa jokaisessa 30 kalvopäällysteistä tablettia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Мyyntiluvan haltija
ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Alankomaat

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69
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

Κόπος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.