

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Dovato 50 mg/300 mg pilloli miksjin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta' lamivudine.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksjija b'rita (pillola).

Pillola bajda ta' għamla ovali, konvessa miż-żewġ naħat, miksjija b'rita, b'daqs ta' madwar 18.5 x 9.5 mm, imnaqqxa b'"SV 137" fuq naħa waħda.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Dovato huwa indikat għat-trattament tal-infezzjoni bil-Virus tal-Immunodeficienza Umana tat-tip 1 (HIV-1) fl-adulti u fl-adolesxenti li għandhom aktar minn 12-il sena u li jiżnu minn tal-inqas 40 kg, mingħajr ebda reżistenza magħrufa jew issuspettata għall-klassi tal-inibitur tal-integrasi, jew għal lamivudine (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Dovato għandu jingħata b'riċetta minn tobba li għandhom esperjenza fil-ġestjoni tal-infezzjoni tal-HIV.

#### Pożoloġija

*Adulti u adolesxenti (li għandhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 40 kg).*

Id-doża rakkomandata ta' Dovato fl-adulti u fl-adolesxenti hija pillola waħda darba kuljum ta' 50 mg/300 mg.

#### *Aġġustamenti fid-doża*

Preparazzjoni separata ta' dolutegravir hija disponibbli fejn huwa indikat aġġustament tad-doża minhabba interazzjonijiet mediċinali (eż. rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (mingħajr inibituri tal-protease imsaħħa), efavirenz, nevirapine, jew tipranavir/ritonavir, ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). F'dawn il-każijiet, it-tabib għandu jirreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott individwali għal dolutegravir.

#### *Doża li ma ttehditx*

Jekk il-pazjent jaqbeż doża ta' Dovato, il-pazjent għandu jiehu Dovato malajr kemm jista' jkun, sakemm id-doża li jmiss ma tkunx trid tittiehed fi żmien 4 sigħat. Jekk id-doża li jmiss tkun trid tittiehed fi żmien 4 sigħat, il-pazjent ma għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli l-iskeda ta' dożaġġ tas-soltu.

### *Anzjani*

Hemm *data* limitata disponibbli dwar l-użu ta' Dovato f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. Mhuwiex meħtieġ aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

### *Indeboliment tal-kliwi*

Dovato mhuwiex irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina < 30 mL/min (ara sezzjoni 5.2). Mhu meħtieġ ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat. Madankollu, l-espożizzjoni ta' lamivudine tiżdied b'mod sinifikanti f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina < 50 mL/min (ara sezzjoni 4.4).

### *Inbedoliment tal-fwied*

Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-fwied (Klassi A jew B ta' Child-Pugh). Ma hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Klassi C ta' Child-Pugh); u għalhekk Dovato għandu jintuża b'kawtela f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurta u l-effikaċja ta' Dovato għal tfal ta' inqas minn 12-il sena u fl-adolesxenti li jiżnu inqas minn 40 kg ma gewx stabbiliti. M'hemmx dejta disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Dovato jista' jittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta (ara sezzjoni 5.2).

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali b'meded terapewtiċi doġoq, li huma substrati tat-trasportatur tal-katjon organiku (OCT) 2, li jinkludu iżda mhumiex limitati għal fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine, ara sezzjoni 4.5).

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

### Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Ġew irrapportati reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva b'dolutegravir li kienu kkaratterizzati minn raxx, sejbiet kostituzzjonali, u xi drabi, disfunzjoni tal-organi, inkluż reazzjonijiet severi tal-fwied. Dovato u prodotti mediċinali suspettużi oħrajn għandhom jitwaqqfu minnufih jekk jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva (li jinkludu, iżda mhux biss, raxx sever jew raxx akkumpanjat b'żieda fl-enzimi tal-fwied, deni, telqa ġenerali, għeja, uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi, bzieżaq, leżjonijiet orali, konguntivite, edema fil-wiċċ, esinofilja, angjoedema). L-istatus kliniku li jinkluzi aminotransferases tal-fwied u bilirubin għandu jiġi ssorveljat. Id-dewmien fil-waqfien tal-kura b'Dovato jew sustanzi attivi suspettużi oħrajn wara l-bidu ta' sensittività eċċessiva jista' jirriżulta f'reazzjoni allergika ta' theddida għall-ħajja.

### Parametri tal-piż u metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi u l-piż, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukozju fid-demmm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

## Mard epatiku

Il-pazjenti b'epatite kronika B jew C u kkurati b'terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni huma f'riskju miżjud ta' reazzjonijiet epatiċi avversi severi u potenzjalment fatali. F'każ ta' terapija antivirali konkomitanti għal epatite B jew C, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Dovato jinkludi lamivudine, li huwa attiv kontra l-epatite B. Dolutegravir huwa nieqes minn tali attività. Il-monoterapija b'Lamivudine ġeneralment mhijiex ikkunsidrata bħala kura xierqa għal epatite B, peress li r-riskju għal żvilupp ta' reżistenza għal epatite B huwa għoli. Jekk Dovato jintuża f'pazjenti ko-infettati b'epatite B, huwa ġeneralment meħtieġ antivirali addizzjonali. Għandha ssir referenza għal-linji gwida tal-kura.

Jekk Dovato jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bil-virus tal-epatite B, huwa rakkomandat monitoraġġ perjodiku kemm tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied kif ukoll tall-markaturi tar-replikazzjoni HBV, peress li t-twaqqif ta' lamivudine jista' jwassal għal aggravar akut tal-epatite.

Il-pazjenti b'disfunzjoni tal-fwied pre-eżistenti, inkluża epatite attiva kronika għandhom frekwenza miżjuda ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied matul terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni, u għandhom jiġu ssorveljati skont il-prattika standard. Jekk ikun hemm xi evidenza li l-mard epatiku qed imur għall-agħar f'pazjenti bħal dawn, l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għandhom ikunu kkunsidrati.

## Sindromu tar-riattivazzjoni immuni

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja gravi meta jkunu qed jieħdu taħlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tirriżulta reazzjoni ta' infjammazzjoni għal patoġeni bla sintomi jew dawk opportunistiċi residwali u din tista' tikkaġuna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravar tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimghat jew xhur tal-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma *Retinite citomegalovirus*, infezzjonijiet mikobatterjali ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii* (spiss magħrufa bħala PCP). Kwalunkwe sintomu infjammatorju għandu jiġi evalwat u t-trattament mibdi meta meħtieġ. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li seħħew fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament.

Kienu osservati elevazzjonijiet kimiċi fil-fwied konsistenti mas-sindromu ta' rikostituzzjoni immunitarja f'xi pazjenti b'epatite B u/jew C ko-infettati fil-bidu tat-terapija b'dolutegravir. Huwa rakkomandat monitoraġġ tas-sustanzi kimiċi fil-fwied f'pazjenti b'infezzjoni ta' epatite B u/jew C. (Ara "Mard epatiku" aktar qabel f'din is-sezzjoni u ara wkoll sezzjoni 4.8).

## Disfunzjoni tal-mitokondrija wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleosidi u tan-nukleotidi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-iktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleosidi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti t-trattament b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newrotropenja), u disturbi fil-metabolizmu (iperlaktatimja, iperlipazemija). Dawn ir-reazzjonijiet hafna drabi kienu transitorji. Ġew irrappurtati rarament xi disturbi newroloġiċi li jibdeu tard (ipertonja, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew humiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija esposta fl-utru għall-analogi tan-nukleosidi u tan-nukleotidi li jkollha riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikulari riżultati newroloġiċi. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni vertikali ta' HIV.

## Osteonekrozi

Għalkemm l-etjologija hija kkunsidrata bħala multifattoralja (inkluż użu ta' kortikosteroidi, bisfosfonati, il-konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-gisem oġhla), ġew irrapportati każijiet ta' osteonekrozi f'pazjenti b'mard HIV avanzat u/jew esponiment fit-tul għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu avzati biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw ugiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

## Infezzjonijiet opportunistiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu rakkomandati li dolutegravir, lamivudine jew kwalunkwe terapija antiretrovirali oħra ma tikkurax infezzjoni tal-HIV u li xorta waħda jistgħu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra ta' infezzjoni tal-HIV. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jibqgħu taħt osservazzjoni klinika mill-qrib minn tobba esperjenzati fil-kura ta' dan il-mard assoċjat mal-HIV.

## It-tehid f'suġġetti b'indeboliment renali moderat

Pazjenti b'tneħhija tal-kreatinina bejn 30 u 49 mL/min li qed jirċievu Dovato jista' jkollhom zieda fl-espożizzjoni ta' lamivudine li tkun 1.6-sa 3.3-darbiet oġhla (AUC) milli f'pazjenti b'tneħhija tal-kreatinina ta'  $\geq 50$  mL/min. M'hemm ebda tagħrif dwar sigurtà minn provi kkontrollati u magħmula b'mod arbitrarju li qabblu Dovato mal-komponenti individwali f'pazjenti b'tneħhija tal-kreatinina ta' bejn 30 u 49 mL/min li rċewew doża aġġustata ta' lamivudine. Fil-provi oriġinali ta' registrazzjoni ta' lamivudine flimkien ma' zidovudine, espożizzjonijiet oġhla ta' lamivudine kienu assoċjati ma' rati oġhla ta' tossiċitajiet ematologiċi (newtrogenija u anemija), għalkemm twaqqif mit-trattament minhabba newtrogenija jew anemija seħh f' $< 1\%$  tas-suġġetti għat-tnejn li huma. Jistgħu jseħħu reazzjonijiet avversi oħra relatati ma' lamivudine (bħal disturbi gastrointestinali u epatiċi).

Pazjenti b'tneħhija tal-kreatinina li tibqa' bejn 30 u 49 mL/min u li jirċievu Dovato għandhom jiġu segwiti għal reazzjonijiet avversi relatati ma' lamivudine, l-aktar tossiċitajiet ematologiċi. Jekk jiżviluppaw każijiet godda ta' newtrogenija jew anemija jew jekk dawn imorru għall-aġar, huwa indikat li tiġi aġġustata d-doża ta' lamivudine, skont kif hemm fl-informazzjoni għal min qed jippreskrivi lamivudine, li ma jistax isir b' Dovato. Dovato għandu jitwaqqaf u għandhom jiġu użati l-komponenti individwali sabiex tinbena l-iskeda ta' trattament.

## Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' rifampicin, carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort, etravirine (mingħajr inibituri tal-protease imsahha), efavirenz, nevirapine, jew tipranavir/ritonavir (ara sezzjoni 4.5).

Dovato m'għandux jingħata flimkien ma' antaċidi polivalenti li fihom katjoni. Huwa rakkomandat li l-antaċidi polivalenti li fihom katjoni jittiehdu saġhtejn wara jew 6 sigħat qabel Dovato (ara sezzjoni 4.5).

Meta jittiehed mal-ikel, Dovato u supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju jistgħu jittiehdu fl-istess hin. Jekk Dovato jingħata fuq stonku vojta, huwa rakkomandat li supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju jittiehdu saġhtejn wara jew 6 sigħat qabel Dovato (ara sezzjoni 4.5).

Dolutegravir zied il-koncentrazzjonijiet ta' metformin. Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża ta' metformin meta jinbada jew jitwaqqaf l-għoti fl-istess waqt ta' Dovato ma' metformin, biex jinżamm kontroll glicemiku (ara sezzjoni 4.5). Metformin jitneħħa mill-kliwi u, għaldaqstant, huwa importanti li tiġi mmonitorjata l-funzjoni tal-kliwi meta jingħata fi trattament ma' Dovato. Din il-kombinazzjoni tista' żżid ir-riskju għal aċidożi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tneħhija tal-kreatinina tal-istadju 3a 45– 59 mL/min) u huwa rakkomandat approċċ kawt. Għandu jiġi kkunsidrat ħafna t-tnaqqis fid-doża ta' metformin.

Il-kombinazzjoni ta' Dovato ma' cladribine mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.5).

Dovato m'għandux jittiehed ma' xi prodott mediċinali ieħor li fih dolutegravir, lamivudine jew emtricitabine, ħlief fejn huwa indikat aġġustament tad-doża ta' dolutegravir minħabba interazzjonijiet mediċinali (ara sezzjoni 4.5).

#### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni permezz ta' Dovato. Dovato fih dolutegravir, u lamivudine, għalhekk kwalunkwe interazzjoni identifikata għal dawn individwalment hija rilevanti għal Dovato. Mhijiex mistennija interazzjoni mediċinali klinikament sinifikanti bejn dolutegravir u lamivudine.

##### Effett ta' prodotti mediċinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir u lamivudine

Dolutegravir huwa eliminat l-aktar permezz tal-metaboliżmu permezz ta' uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1. Dolutegravir huwa wkoll substrat ta' UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp), u tal-proteina ta' reżistenza għall-kanċer tas-sider (BCRP). L-għoti flimkien ta' Dovato u prodotti mediċinali oħra li jinibixxu UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, u/jew P-gp jista', għalhekk, iżid il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir. Il-prodotti mediċinali li jinduċu dawn l-enzimi jew trasportaturi jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' dolutegravir u jnaqqsu l-effett terapewtiku ta' dolutegravir.

L-assorbiment ta' dolutegravir jitnaqqas minn ċerti sustanzi u supplimenti kontra l-aċidi li filhom katjoni tal-metall (ara Tabella 1).

Lamivudine jitneħħa mill-kliewi. Is-sekrezzjoni attiva mill-kliewi ta' lamivudine fl-awrina hija medjata permezz ta' OCT2 u trasportaturi ta' diversi mediċini u tossini ta' estrużjoni (MATE1 u MATE2-K). Trimethoprim (inibitur ta' dawn it-trasportaturi) intwera li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fil-plażma, madankollu ż-żieda li rriżultat ma kinitx klinikament sinifikanti (ara Tabella 1). Dolutegravir huwa inibitur ta' OCT2 u ta' MATE1; madankollu, il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine kienu simili kemm bl-għoti flimkien ma' dolutegravir kif ukoll mingħajru abbażi ta' analiżi inkroċjata tal-istudju, li tindika li dolutegravir ma għandu ebda effett rilevanti fuq l-esponiment ta' lamivudine *in vivo*. Lamivudine huwa substrat ukoll tat-trasportatur ta' teħid epatiku OCT1. Peress li l-eliminazzjoni mill-fwied għandha rwol żgħir fit-tneħħija ta' lamivudine, mhuwiex probabbli li l-interazzjonijiet mediċinali minħabba l-inibizzjoni ta' OCT1 ikollhom sinifikat kliniku.

Għalkemm lamivudine huwa substrat ta' BCRP u P-gp *in vitro*, minħabba l-bijodisponibilità assoluta għolja tiegħu, (ara sezzjoni 5.2), huwa improbabli li l-inibituri ta' dawn it-trasportaturi ta' efluss jirriżultaw f'impatt klinikament rilevanti fuq il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine.

##### L-effett ta' dolutegravir u lamivudine fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

*In vivo*, dolutegravir ma kellux effett fuq midazolam, sonda ta' CYP3A4. Skont *data in vivo* u/jew *in vitro*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' kwalunkwe enzima jew trasportatur ewlieni bħal CYP3A4, CYP2C9 u P-gp (għal aktar informazzjoni ara sezzjoni 5.2).

*In vitro*, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi renali OCT2 u MATE1. *In vivo*, kien osservat tnaqqis ta' 10-14% ta' tneħħija tal-kreatinina (il-frazzjoni sekretarja hija dipendenti fuq it-trasport ta' OCT2 u MATE1) fil-pazjenti. *In vivo*, dolutegravir jista' jżid il-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OCT2 u/jew MATE-1 (eż. fampridine [magħruf ukoll bħala dalfampridine], metformin) (ara Tabella 1 u sezzjoni 4.3).

*In vitro*, dolutegravir inibixxa t-trasportaturi tal-anjoni organiċi ta' teħid renali (OAT)1 u OAT3. Abbażi tanuqqas ta' effett fuq il-farmakokinetika *in vivo* ta' tenofovir, substrat tal-OAT, l-inibizzjoni *in vivo* ta' OAT1

mhijiex probabbli. L-inibizzjoni ta' OAT3 ma gietx studjata *in vivo*. Dolutegravir jista' jżid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tal-prodotti mediċinali fejn l-eskrezzjoni hija dipendenti fuq OAT3.

*In vitro*, lamivudine kien inibitur ta' OCT1 u OCT2; il-konsegwenzi kliniċi mhumiex magħrufa.

L-interazzjonijiet stabbiliti u teoretiċi ma' prodotti mediċinali antiretrovirali u mhux antiretrovirali magħżula huma elenkati fit-Tabella 1.

### Tabella ta' interazzjonijiet

L-interazzjonijiet bejn dolutegravir, lamivudine u prodotti mediċi li jingħataw flimkien huma elenkati fit-Tabella 1 (żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", ebda bidla bħala "↔", erja taht il-koncentrazzjoni meta mqabbel mal-kurva tal-ħin bħala "AUC", koncentrazzjoni massima osservata bħala " $C_{max}$ ", koncentrazzjoni fi tmiem l-intervall tad-dożaġġ bħala " $C\tau$ "). It-tabella m'għandhiex titqies eżawrjenti iżda hija rappreżentattiva tal-klassijiet studjati.

**Tabella 1: Interazzjonijiet Mediċinali**

Prodotti mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Bidla fil-medja ġeometrika tal-interazzjoni (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ġhoti flimkien
<b>Prodotti mediċinali antiretrovirali</b>		
<i>Inibituri non-nucleoside reverse transcriptase</i>		
Etravirine mingħajr inibituri tal-protease imsaħħa / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% $C_{max}$ ↓ 52% $C\tau$ ↓ 88%  Etravirine ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Etravirine mingħajr inibituri tal-protease imsaħħa naqqsu l-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma. Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum għall-pazjenti li jieħdu etravirine mingħajr inibituri tal-protease imsaħħa. Peress li Dovato huwa pillola b'doża fissa, għandha tingħata pillola oħra ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Dovato sakemm idum jingħata wkoll etravirine mingħajr inibituri tal-protease imsaħħa (formulazzjoni separata ta' dolutegravir hija disponibbli għal dan l-aġġustament tad-doża, ara sezzjoni 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% $C_{max}$ ↑ 7% $C\tau$ ↑ 28%  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Darunavir+ritonavir+etravirine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% $C_{max}$ ↓ 12% $C\tau$ ↓ 36%  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efavirenz ↔ (kontrolli storiċi) (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta jinghata flimkien ma' efavirenz. Peress li Dovato huwa pillola b'doża fissa, għandha tinghata pillola oħra ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Dovato sakemm idum jinghata wkoll efavirenz (formulazzjoni separata ta' dolutegravir hija disponibbli għal dan l-aġġustament tad-doża, ara sezzjoni 4.2).
Nevirapine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma gietx studjata, huwa mistenni tnaqqis simili fl-esponiment kif osservat b'efavirenz, minhabba l-induzzjoni)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta jinghata flimkien ma' nevirapine. Peress li Dovato huwa pillola b'doża fissa, għandha tinghata pillola oħra ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Dovato sakemm idum jinghata wkoll nevirapine (formulazzjoni separata ta' dolutegravir hija disponibbli għal dan l-aġġustament tad-doża, ara sezzjoni 4.2).
Rilpivirine/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rilpivirine ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs)</i>		
Tenofovir disoproxil  Emtricitabine, didanosine, stavudine, tenofovir alafenamide, zidovudine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofovir ↔  L-interazzjoni ma gietx studjata	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża meta Dovato jkun ikkombinat ma' tenofovir, didanosine, stavudine jew zidovudine.  Dovato mhux irrakkomandat għall-użu flimkien ma' prodotti li fihom emtricitabine, peress li kemm lamivudine (f' Dovato) kif ukoll emtricitabine huma analogi taċ-ċitidina, (jiġifieri hemm riskju għal interazzjonijiet intracellulari), ara sezzjoni 4.4.
<i>Inibituri tal-protease</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanavir ↔ (kontrolli storiċi) (inibizzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34%	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.



	<p><math>C_{\tau}</math> ↑ 121%</p> <p>Atazanavir ↔ Ritonavir ↔</p>	
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% <math>C_{max}</math> ↓ 47% <math>C_{\tau}</math> ↓ 76%</p> <p>Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta jinghata flimkien ma' tipranavir/ritonavir. Peress li Dovato huwa pillola b' doża fissa, għandha tinghata pillola oħra ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Dovato sakemm idum jinghata wkoll tipranavir/ritonavir (formulazzjoni separata ta' dolutegravir hija disponibbli għal dan l-aġġustament tad-doża, ara sezzjoni 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% <math>C_{max}</math> ↓ 24% <math>C_{\tau}</math> ↓ 49%</p> <p>Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Fosamprenavir/ritonavir inaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' dolutegravir, iżda abbażi ta' <i>data</i> limitata, ma rriżultax fi tnaqqis tal-effikaċja fl-istudji ta' Fażi III. Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% <math>C_{max}</math> ↔ 0% <math>C_{24}</math> ↓ 6%</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔</p>	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% <math>C_{max}</math> ↓ 11% <math>C_{\tau}</math> ↓ 38%</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)</p>	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<b>Sustanzi attivi antivirali oħrajn</b>		
Daclatasvir/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% <math>C_{max}</math> ↑ 29% <math>C_{\tau}</math> ↑ 45% Daclatasvir ↔</p>	Daclatasvir ma bidilx il-konċentrazzjoni ta' dolutegravir fil-plażma sa punt klinikament rilevanti. Dolutegravir ma bidilx il-konċentrazzjoni ta' daclatasvir fil-plażma. Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudine (ma' abacavir)	<p>Lamivudine ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔</p>	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔</p>	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.

Ribavirin	L-interazzjoni ma gietx studjata.  Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<b>Prodotti Kontra l-Infekzjonijiet</b>		
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg darba kuljum għal 5 ijiem/300 mg doża wahda)	Lamivudine: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Trimethoprim: AUC ↔  Sulfamethoxazole: AUC ↔  (inibizzjoni tat-trasportatur tal-katjon organiku)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<b>Antimikobatterjali</b>		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' rifampicin. Peress li Dovato huwa pillola b'doża fissa, għandha tingħata pillola oħra ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Dovato sakemm idum jingħata wkoll rifampicin (formulazzjoni separata ta' dolutegravir hija disponibbli għal dan l-aġġustament tad-doża, ara sezzjoni 4.2).
Rifabutin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A)	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<b>Antikonvulsanti</b>		
Carbamazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' dawn l-indutturi metabolici. Peress li Dovato huwa pillola b'doża fissa, għandha tingħata pillola oħra ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Dovato sakemm idumu jingħataw ukoll dawn l-indutturi metabolici (formulazzjoni separata ta' dolutegravir hija disponibbli għal dan l-aġġustament tad-doża, ara sezzjoni 4.2).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepine/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma gietx studjata, tnaqqis mistenni minħabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, tnaqqis simili fl-esponiment bħal dak osservat b'carbamazepine huwa mistenni).	
<b>Antistamini (antagonisti tar-riċettur tal-istamina H2)</b>		

Ranitidine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.  Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
Cimetidine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.  Interazzjoni klinikament sinifikanti mhijiex probabbli.	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<b>Ċitotossiċi</b>		
Cladribine/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.  <i>In vitro</i> lamivudine jinibixxi l-fosforilazzjoni intracellulari ta' cladribine u jwassal għal riskju potenzjali ta' telf tal-effikaċja ta' cladribine fil-każ ta' kombinazzjoni fl-ambjent kliniku. Xi sejbiet kliniċi jappoġġaw ukoll interazzjoni possibbli bejn lamivudine u cladribine.	L-użu konkomitanti ta' Dovato ma' cladribine mhuwiex irrakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
<b>Mixxellanja</b>		
<i>Sorbitol</i>		
Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g)/Lamivudine	Doża waħda ta' soluzzjoni orali ta' lamivudine 300 mg.  Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Fejn possibbli, evita l-għoti flimkien kroniku ta' Dovato ma' prodotti mediċinali li jkun fihom sorbitol jew poli-alkoħols oħra li jaħdmu b'mod osmotiku u alkoħols monosakkaridi (eż: xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tal-kontenut virali tal-HIV-1 meta l-għoti kroniku tagħhom flimkien ma jkunx jista' jiġi evitat.
<i>Imblokkaturi tal-kanal tal-potassju</i>		
Fampridine (magħruf ukoll bħala dalfampridine)/Dolutegravir	Fampridine ↑	L-għoti flimkien ta' dolutegravir għandu l-potenzjal li jikkawża aċċessjonijiet minhabba konċentrazzjoni miżjuda ta' fampridine fil-plażma permezz tal-inibizzjoni tat-trasportatur OCT2; l-għoti flimkien ma ġiex studjat. L-għoti flimkien ta' fampridine ma' Dovato huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).
<i>Antaċidi u supplimenti</i>		
Manjeżju/ antaċidi li fihom l-aluminju/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Twaħħil kumpless ma' joni polivalenti)	Antaċidi li fihom l-aluminju/manjeżju għandhom jittiehdu wara jew qabel ammont sostanzjali ta' hin mill-għoti ta' Dovato (tal-anqas sa għajnejn wara jew 6 sigħat qabel).

Supplimenti tal-kalċju/Dolutegravir (teħid fuq stonku vojtt)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	- Meta jittiehed mal-ikel, Dovato u supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju jistgħu jittieħdu fl-istess hin. - Jekk Dovato jittiehed fuq stonku vojtt, supplimenti bħal dawn għandhom jittieħdu mill-inqas sagħtejn wara jew 6 sigħat qabel ma jittiehed Dovato.
Supplimenti tal-ħadid/Dolutegravir (teħid fuq stonku vojtt)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56% (Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	It-tnaqqis iddikjarat fl-esponiment għal dolutegravir ġie osservat bit-teħid ta' dolutegravir u dawn is-supplimenti f'kundizzjonijiet ta' stonku vojtt. Mal-ikel, il-bidliet fl-esponiment wara t-teħid flimkien ma' supplimenti tal-kalċju jew tal-ħadid ġew modifikati mill-effett tal-ikel, li rriżulta f' esponiment simili għal dak miksub b' dolutegravir mogħti fuq stonku vojtt.
Multivitamini (li fihom il-kalċju, il-ħadid u l-manjeżju) /Dolutegravir (teħid fuq stonku vojtt)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (Twahħil kumpless ma' joni polivalenti)	
<i>Inibituri tal-pompa tal-proton</i>		
Omeprazole	Dolutegravir ↔	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Kortikosteroidi</i>		
Prednisone/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>τ</sub> ↑ 17%	Mhemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża.
<i>Antidijabetiċi</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50 mg QD: Metformin AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Meta jingħata flimkien ma' dolutegravir 50 mg BID: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111%	Għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tad-doża ta' metformin meta jinbeda jew jitwaqqaf l-għoti fl-istess waqt ta' Dovato ma' metformin, biex jinżamm kontroll glicemiku. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi moderat għandu jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin meta jingħata flimkien ma' Dovato, minhabba li jiżdied ir-riskju ta' acidozi lattika f'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi minhabba zieda fil-koncentrazzjoni ta' metformin (sezzjoni 4.4).
<i>Prodotti erbali</i>		
St. John's wort/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ma ġietx studjata, huwa mistenni tnaqqis minhabba l-induzzjoni tal-enzimi UGT1A1 u CYP3A, huwa mistenni tnaqqis simili fl-esponiment bħal dak osservat b' carbamazepine).	Id-doża rakkomandata ta' dolutegravir hija 50 mg darbtejn kuljum meta jingħata flimkien ma' St. John's wort. Peress li Dovato huwa pillola b' doża fissa, għandha tingħata pillola oħra ta' 50 mg ta' dolutegravir, madwar 12-il siegħa wara Dovato sakemm idum jingħata wkoll St. John's wort (formulazzjoni separata ta' dolutegravir hija disponibbli għal dan l-aġġustament tad-doża, ara sezzjoni 4.2).
<i>Kontraċettivi orali</i>		

Ethinyl estradiol (EE) u Norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Effett ta' dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Effett ta' dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	Dolutegravir ma kellu ebda effett farmakodinamiku fuq l-Ormon Lewtanizzanti (LH), l-Ormon Stimulanti tal-Follikuli (FSH) u l-progesteron. Mhemmx b'zonn ta' agġustament fid-doża ta' kontraċettivi orali meta jingħataw flimkien ma' Dovato.
---	---	--

### Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Nisa li jistgħu johorġu tqal

Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju potenzjali ta' difetti fit-tubu newrali b'dolutegravir (komponent ta' Dovato, ara taħt), inkluż konsiderazzjoni konsiderazzjoni tal-miżuri ta' kontraċezzjoni effettivi.

Jekk mara tippjana tqala, il-benefiċċji u r-riskji ta' tkompli bit-trattament b'Dovato għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta.

### Tqala

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kors doppju ma ġewx studjati fit-tqala.

Esperjenza umana minn studju ta' sorveljanza ta' eżiti tat-twelid fil-Botswana turi zieda żgħira fid-difetti fit-tubu newrali; 7 każijiet minn 3,591 hlas (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) lil ommijiet li kienu qed jieħdu reġimens li fihom dolutegravir fil-hin tal-konċepiment meta mqabbel ma' 21 każ minn 19,361 hlas (0.11%; 95% CI 0.07%, 0.17%) lil nisa esposti għal reġimens li ma fihomx dolutegravir fil-hin tal-konċepiment.

L-inċidenza ta' difetti fit-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5 - każ f'kull 1,000 twelid ħaj (0.05-0.1%). Il-biċċa l-kbira tad-difetti fit-tubu newrali jseħħu fl-ewwel 4 ġimghat tal-iżvilupp tal-embrijun wara l-konċepiment (madwar 6 ġimghat wara l-aħħar perjodu ta' mestruwazzjoni). Jekk tiġi kkonfermata tqala fl-ewwel trimestru waqt li l-pazjenta tkun fuq Dovato, il-benefiċċji u r-riskji tat-tkomplija ta' Dovato kontra l-qlib għal reġimen antiretrovirali ieħor għandhom jiġu diskussi mal-pazjenta billi jiġu kkunsidrati l-età ta' ġestazzjoni u l-perjodu ta' żmien kritiku ta' żvilupp ta' difetti fit-tubu newrali.

*Data* analizzata mir-Registru ta' Tqala Antiretrovirali ma tindikax riskju miżjud ta' difetti kbar fit-twelid f'aktar minn 600 mara esposti għal dolutegravir waqt it-tqala iżda attwalment mhix biżżejjed biex tindirizza r-riskju ta' difetti fit-tubu newrali.

Fi studji tossikoloġiċi fuq ir-riproduzzjoni fl-annimali b'dolutegravir, ma ġewx identifikati eżiti negattivi fl-iżvilupp, inklużi difetti fit-tubu newrali (ara sezzjoni 5.3).

Aktar minn 1000 eżitu minn esponiment għal dolutegravir waqt tqala fit-tieni u fit-tielet trimestru ma jindikaw ebda evidenza ta' riskju akbar ta' tossiċità fil-fetu/tarbija ta' twelid. Dovato jista' jintuża waqt it-tieni u t-tielet trimestru tat-tqala meta l-benefiċċju mistenni għall-omm jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Fil-bniedem, dolutegravir jgħaddi mill-plaċenta. F'nisa tqal li qed jgħixu bl-HIV, il-konċentrazzjoni medjana ta' dolutegravir fil-kurdun umbilicali tal-fetu kienet madwar 1.3 darbiet aktar meta mqabbla mal-konċentrazzjoni periferali fil-plażma tal-omm.

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fuq it-trabi ta' twelid.

Ammont kbir ta' *data* dwar l-użu ta' lamivudine f'nisa tqal (aktar minn 5200 eżitu mill-ewwel trimestru) ma tindika ebda tossiċità ta' malformazzjoni.

Studji fl-animali urew li lamivudine jista' jinibixxi r-replikazzjoni tad-DNA ċellulari (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijex magħrufa.

#### *Disfunzjoni mitokondrijali*

Intwera li analogi nukleosidi u nukleotidi *in vitro* u *in vivo* jikkagunaw gradi varjabbli ta' ħsara mitokondrijali. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi negattivi għall-HIV esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleosidi (ara sezzjoni 4.4).

#### Treddiġh

Dolutegravir huwa eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar (gie muri proporzjon medjan ta' dolutegravir fil-halib tas-sider għal dak fil-plażma tal-omm ta' 0.033). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' dolutegravir fit-trabi tat-twelid/trabi.

Skont aktar minn 200 par ta' omm/wild ittrattati għall-HIV, il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-seru fit-trabi mreddeghin ta' ommijiet ittrattati għall-HIV huma baxxi hafna (< 4% ta' konċentrazzjonijiet tas-seru tal-omm) u jonqsu progressivament għal livelli mhux perċettibbli meta t-trabi mreddeghin jgħalqu 24 ġimgħa. M'hemmx *data* disponibbli dwar is-sigurtà ta' lamivudine meta jingħata lil trabi ta' inqas minn tliet xhur.

Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

#### Fertilità

M'hemmx *data* dwar l-effetti ta' dolutegravir jew lamivudine fuq il-fertilità tan-nisa u l-irġiel. Studji fl-animali ma jindikaw ebda effett ta' dolutegravir jew lamivudine fuq il-fertilità tan-nisa u l-irġiel (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Dovato m'għandu l-ebda effett jew ffit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li ġew irrappurtati sturdament u ngħas waqt it-trattament b'dolutegravir. Wieħed għandu jzomm f'moħħu l-istat kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' Dovato meta tigi kkunsidrata l-hila tal-pazjent biex issuq jew juża magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti huma uġiġh ta' ras (3%), dijarea (2%), dardir (2%) u nuqqas ta' rqad (2%).

L-aktar reazzjoni avversa severa rrapportata b'dolutegravir kienet reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li inkludiet raxx u effetti severi fuq il-fwied (ara sezzjoni 4.4).

## Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn studju kliniku u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq huma elenkati fit-Tabella 2 skont is-sistema tal-ġisem, il-klassi tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

**Tabella 2: Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi għal Dovato bbażat fuq studju kliniku u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'Dovato u l-komponenti individwali tiegħu**

Frekwenza	Reazzjoni avversa
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>	
Mhux komuni:	newtrogenija, anemija, tromboċitopenija
Rari ħafna:	aplasija pura taċ-ċelluli ħomor
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>	
Mhux komuni:	sensittività eċċessiva (ara sezzjoni 4.4), sindrome ta' rikostituzzjoni immuni (ara sezzjoni 4.4)
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>	
Rari ħafna:	aċidożi lattika
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>	
Komuni:	dipressjoni, ansjetà, nuqqas ta' rqaq, ħolm anormali
Mhux komuni:	formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju*, tentattiv ta' suwiċidju*,attakk ta' paniku  *partikolarment f'pazjenti bi storja preeżistenti ta' dipressjoni jew mard psikjatriku.
Rari:	suwiċidju rrealizzat*  *speċjalment f'pazjenti b'passat mediku eżistenti minn qabel ta' dipressjoni jew mard psikjatriku.
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>	
Komuni ħafna:	uġiġħ ta' ras
Komuni:	sturdament, ngħas
Rari ħafna:	newropatija periferali, parestesija
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>	
Komuni ħafna:	dardir, dijarea
Komuni:	remettar, gass fl-istonku, uġiġħ/skumdità addominali
Rari:	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>	
Komuni:	żidiet fl-alanine aminotransferase (ALT) u/jew fl-aspartate aminotransferase (AST)
Mhux komuni:	epatite
Rari:	insuffiċjenza akuta tal-fwied <sup>1</sup> , żieda fil-bilirubin <sup>2</sup>

<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>	
Komuni:	raxx, ħakk, alopeċja
Rari:	aŋġjoedema
<i>Disturbi muskoluskeletali u tat-tessuti konnettivi:</i>	
Komuni:	artralġja, disturbi fil-muskoli (inkluża majalġja)
Rari:	Rabdomijolisi
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>	
Komuni:	għeja
<i>Investigazzjonijiet:</i>	
Komuni:	żidiet fil-creatine phosphokinase (CPK), żieda fil-piż
Rari:	żidiet fl-amilażi
<sup>1</sup> Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq għal dolutegravir flimkien ma' ARVs oħrajn. Il-kategorija ta' frekwenza "rari" ġiet stmata abbażi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. <sup>2</sup> F'kombinazzjoni ma' żieda fit-transaminases	

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Bidliet fil-bijokimiċi tal-laboratorju*

Dolutegravir ġie assoċjat ma' żieda fil-kreatinina fis-seru li seħħet fl-ewwel ġimgha tat-trattament meta ngħata ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Kien hemm żidiet fil-kreatinina tas-seru matul l-ewwel erba' ġimghat ta' trattament b' dolutegravir u lamivudine u dawn baqgħu stabbli għal 48 ġimgha. Fl-istudji kollettivi GEMINI ġiet osservata bidla medja mil-linja bażi ta' 10.3 µmol/L (medda: -36.3 µmol/L sa 55.7 µmol/L) wara 48 ġimgha ta' trattament. Dawn il-bidliet huma relatati mal-effett inibitorju ta' dolutegravir fuq it-trasportaturi tubulari renali tal-kreatinina. Il-bidliet mhumiex ikkunsidrati bħala klinikament rilevanti u ma jirriflettux bidla fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari.

##### *Ko-infezzjoni b' Epatite B jew C*

Fl-istudji ta' Fażi III għas-sustanza waħda dolutegravir, setgħu jirreġistraw il-pazjenti bil-ko-infezzjoni B u/jew C sakemm it-testijiet tal-kimika fil-fwied ta' linja bażi ma kinux jaqbzu b'5 darbiet il-limitu superjuri tan-normal (ULN). Globalment, il-profil tas-sigurtà f'pazjenti ko-infettati b'epatite B u/jew C kien simili għal dak osservat f'pazjenti mingħajr il-ko-infezzjoni ta' epatite B jew C, għalkemm ir-rati ta' annormalitajiet AST u ALT kienu għoljin fis-sottogrupp bil-ko-infezzjoni ta' epatite B u/jew C għall-gruppi ta' kura kollha. Żidiet fil-kimika tal-fwied konsistenti mas-sindromu ta' rikostituzzjoni immuni kienu osservati f'xi persuni b'ko-infezzjoni b'epatite B u/jew C fil-bidu tat-terapija b' dolutegravir, partikolarment f'dawk li t-terapija tagħhom kontra l-epatite B twaqqfet (ara sezzjoni 4.4).

##### *Parametri metabolici*

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demmm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

##### *Osteonekrozi*

Kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi, partikolarment f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju rikonoxxuti b'mod ġenerali, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat jew esponiment fit-tul għal CART. Il-frekwenza ta' din mhijiex magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

##### *Sindromu ta' rispons immuni*

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza gravi ta' immunità fl-istess żmien li bdew tahlita ta' terapija antiretrovirali (CART), tista' tinholoq reazzjoni ta' infjammazzjoni għall-infezzjonijiet bla sintomi jew dawk



opportunistiċi residwali. Disturbi awtoimmuni (bhall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli, u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm ebda *data* minn studji kliniċi fuq l-effetti ta' Dovato fil-popolazzjoni pedjatrika. Il-komponenti individwali ġew investigati fl-adoloxxenti (12 sa 17-il sena).

Abbażi tad-*data* limitata disponibbli b'doża waħda ta' dolutegravir jew ta' lamivudine użata flimkien ma' sustanzi antiretrovirali oħra biex jiġu ttrattati l-adoloxxenti (12 sa 17-il sena), ma kien hemm ebda tipi addizzjonali ta' reazzjonijiet avversi lil hinn minn dawk osservati fil-popolazzjoni tal-adulti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma ġie identifikat ebda sintomu jew sinjal speċifiku wara doża eċċessiva akuta b'dolutegravir jew lamivudine, apparti minn dawk elenkati bħala reazzjonijiet avversi.

M'hemm ebda kura speċifika għal doża eċċessiva ta' Dovato. Jekk tittiehed doża eċċessiva, il-pazjent għandu jingħata kura ta' sostenn b'monitoraġġ xieraq kif meħtieġ. Peress li lamivudine huwa dijalizzabbli, tista' tintuża emodijalisi kontinwa fil-kura ta' doża eċċessiva, għalkemm din ma ġietx studjata. Peress li dolutegravir jeħel b'mod qawwi ma' proteini fil-plażma, huwa improbabbli li jitneħħa f'ammonti sinifikanti bid-dijalisi.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali għall-kura ta' infezzjonijiet tal-HIV, kombinazzjonijiet. Kodiċi ATC: J05AR25

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Dolutegravir jinibixxi l-integrasi tal-HIV billi jeħel mas-sit attiv tal-integrasi u jimblokka l-pass tat-trasferiment tal-fergħa tal-integrazzjoni ta' Deoxyribonucleic acid (DNA) retrovirali li huwa essenzjali għaċ-ċiklu ta' replikazzjoni tal-HIV.

Lamivudine, permezz tal-metabolit attiv tiegħu 5'-triphosphates (TP) (analogu għaċ-ċitidina), jinibixxi r-reverse transcriptase tal-HIV-1 u tal-HIV-2 permezz tal-inkorporazzjoni tal-forma monophosphate fil-katina tad-DNA virali, li tirriżulta f'terminazzjoni tal-katina. It-trifosfat ta' lamivudine juri ferm inqas affinità għall-polymerases tad-DNA taċ-ċelloli ospitanti.

#### Effetti farmakodinamiċi

##### *Attività antivirali fil-kultura taċ-ċelloli*

Dolutegravir u lamivudine ntwerew li jinibixxu r-replikazzjoni ta' razez fil-laboratorju u iżolati kliniċi ta' HIV f'numru ta' tipi ta' ċelluli, inklużi linji taċ-ċelloli T trasformati, linji derivati mill-monociti/makrofagi u

kulturi primarji ta' ċelluli mononukleari tad-demmi periferali (PMBCs) attivati u monoċiti/makrofagi. Il-konċentrazzjoni ta' sustanza attiva meħtieġa biex taffettwa r-replikazzjoni virali b'50% (nofs il-konċentrazzjoni inibitorja massima - IC<sub>50</sub>) varjat skont il-virus u t-tip ta' ċellula ospitanti.

L-IC<sub>50</sub> għal dolutegravir f'diversi razez tal-laboratorju permezz ta' PBMC kienet 0.5 nM, u meta ntużaw ċelloli MT-4, varjat minn 0.7-2 nM. IC<sub>50</sub>s simili ntwerew għal iżolati kliniċi mingħajr ebda differenza ewlenija bejn is-sottotipi; f'pannell ta' 24 iżolati ta' HIV-1 ta' clades A, B, C, D, E, F u G u grupp O, il-valur medju tal-IC<sub>50</sub> kien 0.2 nM (medda ta' 0.02-2.14). L-IC<sub>50</sub> medja għal 3 iżolati ta' HIV-2 kienet 0.18 nM (medda 0.09-0.61).

Il-valuri medjani jew medji tal-IC<sub>50</sub> għal lamivudine kontra razez tal-laboratorju ta' HIV-1 kienu jvarjaw minn 0.007 sa 2.3 µM. L-IC<sub>50</sub> medja għar-razez tal-laboratorju ta' HIV-2 (LAV2 u EHO) kienu jvarjaw minn 0.16 sa 0.51 µM għal lamivudine. Il-valuri tal-IC<sub>50</sub> ta' lamivudine kontra s-sottotipi ta' HIV-1 (A-G) kienu jvarjaw minn 0.001 sa 0.170 µM, kontra Grupp O minn 0.030 sa 0.160 µM u kontra iżolati tal-HIV-2 minn 0.002 sa 0.120 µM f'ċelloli mononukleari periferali tad-demmi.

Iżolati tal-HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; u Sottotip C jew CRF\_AC, n=13) minn 37 pazjent mhux ittrattat fl-Afrika u fl-Asja kienu suxxettibbli għal lamivudine (bidliet drabi IC<sub>50</sub> < 3.0). L-iżolati tal-Grupp O minn pazjenti naïve għall-antivirali ttestjati għall-attività ta' lamivudine kienu sensitivi ħafna.

#### *Effett tas-seru tal-bniedem*

F'100% sero tal-bniedem, il-bidla medja fil-valur għall-attività ta' dolutegravir kienet ta' 75 darba, u dan irriżulta f'IC<sub>90</sub> aġġustata għall-proteina ta' 0.064 µg/mL. Lamivudine jesibixxi farmakokinetika lineari fuq il-medda tad-doża terapewtika u juri twaħħil baxx mal-proteina tal-plażma (anqas minn 36%).

#### Reżistenza

Dovato huwa indikat fl-assenza ta' reżistenza dokumentata jew suspettata għall-klassi ta' inibituri integrase u għal lamivudine (ara sezzjoni 4.1). Għal tagħrif dwar ir-reżistenza *in vitro*, u r-reżistenza inkroċjata għal sustanzi oħra tal-klassi integrase u NRTI, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPCs ta' dolutegravir u lamivudine.

L-ebda wieħed mit-tmax-il individwu fil-grupp ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine jew mis-seba' individwi fil-grupp ta' dolutegravir flimkien ma' tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC li ssodisfaw il-kriterji ta' rtirar viroloġiku sal-Ġimgha 144 fl-istudji GEMINI-1 (204861) u GEMINI-2 (205543) ma kellu reżistenza għall-inibitur tal-integrase ikkawżata mit-trattament jew għall-klassi tal-NRTI.

F'pazjenti mhux ittrattati qabel li rċevew dolutegravir + 2 NRTIs fil-Fażi IIb u I-Fażi III, ma ntwera l-ebda żvilupp ta' reżistenza għall-klassi tal-inibitur tal-integrase, jew għall-klassi NRTI (n=1118, segwitu ta' 48-96 ġimgha).

#### Effetti fuq l-elettrokardjogramma

Ma ntwerew ebda effetti b'dolutegravir rilevanti fuq l-intervall QTc, b'madwar tliet darbiet iktar mid-doża klinika. Ma sarx studju simili b'lamivudine.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Dovato hija appoġġata minn *data* minn żewġ provi identiċi kkontrollati ta' 148 ġimgha, ta' Fażi III, *randomised, double-blind*, b'ħafna ċentri, bi gruppi paralleli, ta' non-inferjorità GEMINI-1 (204861) u GEMINI-2 (205543). Total ta' 1433 individwu adult infettati bl-HIV-1 u naïve għat-trattament antivirali rċevew trattament fil-provi. L-individwi ġew irreġistrati b' HIV-1 RNA tal-plażma skrinjat ta' 1000 c/mL sa ≤500,000 c/mL. L-individwi ġew magħżula b'mod *randomised* għal kors ta' żewġ mediċini ta' dolutegravir 50 mg flimkien ma' lamivudine 300 mg darba kuljum jew ta' dolutegravir 50 mg flimkien ma' tenofovir disoproxil/emtricitabine 245/200 mg darba kuljum. Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja għal kull prova GEMINI kien il-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA tal-plażma <50 kopja/mL fit-48 Ġimgha (algoritmu

Snapshot għall-popolazzjoni ITT-E). It-terapija double blind tkomplet sas-96 ġimgħa, segwita minn terapija miftuħa sal-148 ġimgħa.

Fil-linja bażi, fl-analiżi kollettiva, l-età medjana tal-individwi kienet 33 sena, 15% kienu nisa, 68% kienu bojod, 9% kienu CDC Stadju 3 (AIDS), 20% kellhom HIV-1 RNA >100,000 kopja/mL, u 8% kellhom CD4+ għadd ta' ċelloli ta' inqas minn 200 ċellola għal kull mm<sup>3</sup>; dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn l-istudji u l-fergħat ta' trattament.

Fit-48 ġimgħa dolutegravir flimkien ma' lamivudine ma kienx inferjuri għal dolutegravir flimkien ma' tenofovir disoproxil/emtricitabine FDC fl-istudji GEMINI-1 u GEMINI-2. Dan kien appoġġat mill-analiżi kollettiva, ara Tabella 3.

**Tabella 3 Eżiti Viroloġiċi tat-Trattament Randomised fit-48 Ġimgħa (algoritmu Snapshot)**

	<b>Data Kollettiva minn GEMINI-1 u GEMINI-2*</b>	
	<b>DTG + 3TC N=716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N=717</b>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopja/mL</b>	91%	93%
<b>Differenza fit-Trattament<sup>†</sup></b> (intervall ta' kunfidenza 95%)	-1.7 (-4.4, 1.1)	
<b>Nuqqas ta' rispons viroloġiku</b>	3%	2%
<b>Raġunijiet</b>		
Data fil-parametru u ≥50 kopja/mL	1%	<1%
Waqfien minhabba nuqqas ta' effikaċja	<1%	<1%
Waqfien għal raġunijiet oħrajn u ≥50 kopja/mL	<1%	<1%
Bidla fl-ART	<1%	<1%
<b>Ebda data viroloġika fil-parametru tat-48 Ġimgħa</b>	6%	5%
<b>Raġunijiet</b>		
Studju mwaqqaf minhabba avveniment avvers jew mewt	1%	2%
Studju mwaqqaf għal raġunijiet oħrajn	4%	3%
Data nieqsa waqt il-parametru iżda fl-istudju	<1%	0%
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopja/mL skont il-kovarjanti tal-linja bażi</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Kontenut Virali fil-Plażma tal-Linja Bażi (kopji/mL)</b>		
≤100,000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100,000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
<b>Linja Bażi CD4+ (ċelloli/ mm<sup>3</sup>)</b>		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
<b>Ġeneru</b>		
Raġel	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Mara	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
<b>Razza</b>		
Abjad	447 / 480 (93%)	471 / 497 (95%)
Afro-Amerikan/Nisel Afrikan/Oħra	208 / 236 (88%)	198 / 220 (90%)
<b>Età (snin)</b>		
<50	597 / 651 (92%)	597 / 637 (94%)
≥50	58 / 65 (89%)	72 / 80 (90%)

\* Ir-riżultati tal-analiżi kollettiva huma konformi ma' dawk tal-istudji individwali, li għalihom il-punt tat-tmien primarju (id-differenza fil-proporzjon <50 kopja/mL HIV-1 RNA fil-plażma fit-48 Ġimgha bbażata fuq l-algoritmu Snapshot għal dolutegravir flimkien ma' lamivudine meta mqabbel ma' dolutegravir flimkien ma' tenofovir disoproxil /emtricitabine FDC) kien issodisfat. Id-differenza aġġustata kienet -2.6 (95% CI: -6.7; 1.5) għal GEMINI-1 u -0.7 (95% CI: -4.3; 2.9) għal GEMINI-2 b' margni ta' non-inferjorità speċifikat minn qabel ta' 10%.

† Ibbażata fuq analiżi stratifikata skont CMH li taġġusta għall-fatturi ta' stratifikazzjoni tal-linja bażi li ġejjin: HIV-1 RNA fil-plażma ( $\leq 100,000$  c/mL vs  $> 100,000$  c/mL) u CD4+ għadd ta' ċelloli ( $\leq 200$  ċellola/mm<sup>3</sup> vs  $> 200$  ċellola/mm<sup>3</sup>). Analizi kollettiva stratifikata wkoll mill-istudju. Evalwata permezz ta' margni ta' non-inferjorità ta' 10%.

N = Numru ta' individwi f'kull grupp ta' kura

Fil-ġimgha 96 u fil-ġimgha 144 fl-istudji GEMINI, il-livell inferjuri tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95 % għad-differenza fit-trattament aġġustata tal-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA < 50 kopja/mL (Snapshot) kien akbar mill-margni ta' non-inferjorità ta' -10 %, għall-istudji individwali kif ukoll għall-analiżi miġbura flimkien, ara t-Tabella 4

**Tabella 4 Eżiti Viroloġiċi tat-Trattament Randomised ta' GEMINI fil-Ġimghat 96 u 144 (algoritmu Snapshot)**

	<b>Data Kollettiva minn GEMINI-1 u GEMINI-2*</b>			
	<b>DTG + 3TC N=716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N=717</b>	<b>DTG + 3TC N=716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N=717</b>
	Ġimgha 96		Ġimgha 144	
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopja/mL</b>	86%	90%	82%	84%
<b>Differenza fit-Trattament<sup>†</sup></b> (intervall ta' kunfidenza 95%)	-3.4% (-6.7, 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
<b>Nuqqas ta' rispons viroloġiku</b>	3%	2%	3%	3%
<b>Raġunijiet</b>				
Data fil-parametru, $\geq 50$ kopja/mL	<1%	<1%	<1%	<1%
Waqfien minhabba nuqqas ta' effikaċja	1%	<1%	1%	<1%
Waqfien, raġunijiet oħrajn, $\geq 50$ kopja/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Bidla fl-ART	<1%	<1%	<1%	<1%
<b>L-ebda data viroloġika fil-parametru tal-Ġimgha 96/Ġimgha 144</b>	11%	9%	15%	14%
<b>Raġunijiet</b>				
Studju mwaqqaf minhabba episodju avvers jew mewta	3%	3%	4%	4%
Studju mwaqqaf għal raġunijiet oħra	8%	5%	11%	9%
Telf għas-segwitu	3%	1%	3%	3%
Telf għas-segwitu	3%	2%	4%	3%
Rtirar tal-kunsens	1%	1%	2%	1%
Devjazzjonijiet tal-Protokoll	1%	<1%	2%	1%
Deċiżjoni tat-tobba	0%	<1%	<1%	<1%
<i>Data nieqsa fil-parametru, dwar l-istudju</i>				

\* Ir-riżultati tal-analiżi kollettiva huma konformi ma' dawk tal-istudji individwali.

† Ibbażata fuq analiżi stratifikata skont CMH li taġġusta għall-fatturi ta' stratifikazzjoni tal-linja bażi li ġejjin: HIV-1 RNA fil-plażma ( $\leq 100,000$  c/mL vs  $> 100,000$  c/mL) u CD4+ għadd ta' ċelloli ( $\leq 200$  ċellola/mm<sup>3</sup> vs  $> 200$  ċellola/mm<sup>3</sup>). Analizi kollettiva stratifikata wkoll mill-istudju. Evalwata permezz ta' margni ta' non-inferjorità ta' 10%.

N = Numru ta' individwi f'kull grupp ta' kura

Iż-zieda medja fl-għadd ta' ċelloli CD4+ T matul il-ġimgha 144 kienet ta' 302 ċellola/mm<sup>3</sup> f'dolutegravir flimkien mal-fergħa ta' lamivudine u 300 ċellola/mm<sup>3</sup> f'dolutegravir flimkien mal-fergħa ta' tenofovir/emtricitabine.

*Individwi mraġżna b' mod viroloġiku*

L-effikaċja ta' dolutegravir/lamivudine f'individwi mraġżna b' mod viroloġiku hija appoġġata minn *data* minn prova randomizzata, *open-label* (TANGO [204862]). Total ta' 741 individwu adult infettati b'HIV-1, minghajr ebda evidenza ta' rezistenza għall-klassi tal-NRTI jew tal-inibitur tal-integrażi (INSTI) u li kienu fuq reġim ibbażat fuq tenofovir alafenamide (TBR) suppressiv stabbli rċevew kura fl-istudji. L-individwi ġew randomizzati fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu dolutegravir/lamivudine FDC jew biex ikomplu b'TBR sa 200 ġimgħa. Il-każwalità ġiet stratifikata mill-klassi tal-aġenti ewlenin tal-linja bażi (inibitur tal-proteażi [PI], INSTI, jew inibitur tat-transkrittazi inversa mhux nukleosida [NNRTI]). Il-punt tat-tmiem tal-effikaċja primarja kien il-proporzjon ta' individwi bil-plażma HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (non-rispons viroloġiku) skont il-kategorija FDA Snapshot fil-Ġimgħa 48 (aġġustata għall-fattur ta' stratifikazzjoni ta' randomizzazzjoni).

Fil-linja bażi l-età medjana tal-persuni kienet ta' 39 sena, 8 % kienu nisa u 21 % mhux bojod, 5 % kienu Klassi C CDC (AIDS) u 98 % tas-suġġetti kellhom għadd ta' ċelloli ta' bażi CD4+  $\geq 200$  ċellola/mm<sup>3</sup>; Dawn il-karatteristiċi kienu simili bejn il-fergħat tat-trattament. L-individwi kienu fuq ART għal medjan ta' madwar 3 snin qabel Jum 1. Madwar 80 % kienu fuq TBR ibbażata fuq INSTI (prinċipalment elvitegravir/c) fil-linja bażi.

Fl-analiżi primarja ta' 48 ġimgħa, dolutegravir/lamivudine ma kienx inferjuri għat-TBR, b' $< 1$  % tal-individwi fiż-żewġ fergħat jesperjenzaw ħsara viroloġika (HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL) (Tabella 5).

**Tabella 5 Eżiti Viroloġiċi ta' Trattament Randomised ta' TANGO fil-Ġimgħa 48 (algoritmu Snapshot)**

	<b>DTG/3TC N=369</b>	<b>TBR N=372</b>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopja/mL*</b>	93%	93%
<b>Nuqqas ta' rispons viroloġiku (&gt;50 kopja/mL)**</b>	<1%	<1%
<b>Differenza fit-Trattament<sup>†</sup></b> (intervalli ta' kunfidenza ta' 95 %)	-0.3 (-1.2, 0.7)	
<b>Raġunijiet għan-nuqqas viroloġiku ta' rispons:</b>		
<i>Data</i> fil-parametru u $\geq 50$ kopja/mL	0%	0%
Waqfien minħabba nuqqas ta' effikaċja	0%	<1%
Waqfien għal raġunijiet oħrajn u $\geq 50$ kopja/mL	<1%	0%
Bidla fl-ART	0%	0%
<b>Ebda data viroloġika fil-parametru tat-48 Ġimgħa</b>	7%	6%
<b>Raġunijiet</b>		
Studju mwaqqaf minħabba avveniment avvers jew mewt	3%	<1%
Studju mwaqqaf għal raġunijiet oħra	3%	6%
<i>Data</i> nieqsa waqt il-parametru iżda fl-istudju	0%	<1%

\*Abbażi ta' margni mhux inferjuri ta' 8 %, DTG/3TC mhuwiex inferjuri għat-TBR fit-48 Ġimgħa fl-analiżi sekondarja (proporzjon ta' individwi li kisbu < 50 kopja/mL plażma HIV-1 RNA).

\*\* Abbażi ta' margni mhux inferjuri ta' 4 %, DTG/3TC mhuwiex inferjuri għat-TBR fit-48 Ġimgħa fl-analiżi primarja (proporzjon ta' individwi bil-plażma HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL).

† Abbażi ta' analiżi stratifikata skont CMH li taggusta għall-klassi ta' aġent terz tal-Linja bażi (PI, NNRTI, INSTI).

N = Numru ta' individwi f'kull grupp ta' trattament; TBR = reġim ibbażat fuq tenofovir alafenamide.

L-eżiti tal-kura bejn il-fergħat ta' kura fil-Ġimgħa 48 kienu simili tul il-fattur ta' stratifikazzjoni, il-klassi bażi tat-tielet aġent u bejn is-subgruppi skont l-età, is-sess, ir-razza, l-għadd ta' ċelloli CD4+ tal-linja bażi, l-istadju tal-marda CDC HIV, u l-pajjiżi. Il-bidla medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' CD4+ fil-Ġimgħa 48 kienet ta' 22.5 ċellola għal kull mm<sup>3</sup> f'individwi li qalbu għal dolutegravir/lamivudine u 11.0 ċellola għal kull mm<sup>3</sup> f'individwi li baqgħu fuq TBR.

Fil-ġimġha 96 fl-istudju TANGO, il-proporzjon ta' individwi b'HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (Snapshot) kien ta' 0.3 % u 1.1 % fil-gruppi dolutegravir/lamivudine u TBR, rispettivament. Abbażi ta' margni mhux inferjuri ta' 4 %, id-dolutegravir/lamivudine baqa' mhux inferjuri għat-TBR, minhabba li l-limitu superjuri tas-CI ta' 95 % għad-differenza fit-trattament aġġustata (-2.0 %; 0.4 %) kien inqas minn 4 % għall-Popolazzjoni ITT E.

Il-bidla medjana mil-linja bazi fl-għadd ta' ċelloli CD4+ T fil-ġimġha 96 kienet ta' 61 ċellola/mm<sup>3</sup> fil-fergħat ta' dolutegravir/lamivudine u 45 ċellola/mm<sup>3</sup> fil-fergħa ta' TBR.

Fil-144 ġimġha, il-proporzjon ta' suġġetti b'HIV-1 RNA  $\geq 50$  c/mL (Snapshot) kien ta' 0.3% u 1.3% fil-gruppi dolutegravir/lamivudine u TBR, rispettivament. Abbażi ta' margni ta' non-inferjorità ta' 4%, dolutegravir/lamivudine baqgħu mhux inferjuri għal TBR, peress li l-limitu ta' fuq tan-95% CI għad-differenza aġġustata fit-trattament (-2.4%, 0.2%) kien inqas minn 4% għall-Popolazzjoni ITT E.

Il-bidla medjana mil-linja bazi fl-għadd tas-CD4+ T-cell f'Ġimġha 144 kienet ta' 36 ċellula/mm<sup>3</sup> fil-fergħa ta' dolutegravir/lamivudine u ta' 35 ċellula/mm<sup>3</sup> fil-fergħa ta' TBR.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja ta' Dovato, jew il-kombinazzjoni doppja ta' dolutegravir flimkien ma' lamivudine (bhala doża waħda) ma gietx studjata fit-tfal jew fl-adolesxenti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Dovato f'wieħed jew iktar sottogruppi tal-popolazzjoni pedjatrika għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Meta jingħata fuq stonku vojt, il-bijoeqwivalenza rigward is- $C_{max}$  inkisbet għal dolutegravir, meta Dovato tqabbel ma' dolutegravir 50 mg mogħti flimkien ma' lamivudine 300 mg. L-AUC<sub>0-t</sub> ta' dolutegravir kienet 16% oghla għal Dovato milli għal dolutegravir 50 mg mogħti flimkien ma' lamivudine 300 mg. Din iż-żieda mhijiex meqjusa klinikament rilevanti.

Meta mogħti fuq stonku vojt, il-bijoeqwivalenza inkisbet għall-AUC ta' lamivudine, meta Dovato tqabbel ma' lamivudine 300 mg mogħti flimkien ma' dolutegravir 50 mg. Is- $C_{max}$  ta' lamivudine għal Dovato kienet 32% oghla minn lamivudine 300 mg mogħti flimkien ma' dolutegravir 50 mg. Is- $C_{max}$  oghla ta' lamivudine mhijiex meqjusa klinikament rilevanti.

### Assorbiment

Dolutegravir u lamivudine huma assorbiti rapidament wara għoti fil-ħalq. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' dolutegravir għadha ma gietx stabbilita. Il-bijodisponibbiltà assoluta ta' lamivudine orali fl-adulti hija madwar 80-85%. Għal Dovato, il-hin medjan għall-konċentrazzjoni massima fil-plażma ( $t_{max}$ ) huwa sagħtejn u nofs għal dolutegravir u siegħa għal lamivudine, meta d-doża tingħata f'kundizzjonijiet ta' stonku vojt.

L-esponiment għal dolutegravir kien ġeneralment simili bejn l-individwi b'saħħithom u l-individwi infettati bl-HIV-1. F'individwi adulti infettati bl-HIV-1 wara dolutegravir 50 mg darba kuljum, il-parametri farmakokinetiċi fi stat fiss (medja ġeometrika [%CV]) abbażi tal-analiżijiet farmakokinetiċi tal-popolazzjoni kienu AUC<sub>(0-24)</sub> = 53.6 (27) µg.h/mL,  $C_{max}$  = 3.67 (20) µg/mL, u  $C_{min}$  = 1.11 (46) µg/mL. Wara għoti orali ta' diversi dożi ta' lamivudine 300 mg darba kuljum għal sebat ijiem, is- $C_{max}$  fi stat fiss medju huwa 2.04 µg/ml (26%) u l-AUC<sub>(0-24)</sub> (CV) medju huwa 8.87 µg.h/ml (21%).

L-għoti ta' pillola waħda Dovato flimkien ma' ikla b'ħafna xaham žied l-AUC<sub>(0-∞)</sub> u s- $C_{max}$  ta' dolutegravir bi 33% u 21%, rispettivament, u naqqas is- $C_{max}$  ta' lamivudine bi 30% meta mqabbel mal-kundizzjonijiet fuq stonku vojt. L-AUC<sub>(0-∞)</sub> ta' lamivudine ma kinitx affettwata b'ikla b'ħafna xaham. Dawn il-bidliet mhumiex klinikament sinifikanti. Dovato jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojt.

### Distribuzzjoni

Il-volum evidenti ta' distribuzzjoni ta' dolutegravir (Vd/F) huwa 17-20 L. Studji ġol-vina b'lamivudine urew li l-volum medju evidenti ta' distribuzzjoni hu 1.3 L/kg.

Dolutegravir jeħel ħafna (> 99%) ma' proteini fil-plażma tal-bniedem abbażi tad-*data in vitro*. It-twaħħil ta' dolutegravir mal-proteini tal-plażma huwa indipendenti mill-koncentrazzjoni ta' dolutegravir. Il-proporzjonijiet totali fil-koncentrazzjoni ta' radjuattività relatata mal-mediċina fil-plażma u d-demmm kellhom medja ta' bejn 0.441 sa 0.535, u dan jindika assoċjazzjoni minima ta' radjuattività mal-komponenti ċellulari tad-demmm. Il-frazzjoni mhux marbuta ta' dolutegravir fil-plażma tiżdied f'livelli baxxi ta' albumin fis-seru (<35 g/L) kif jidher f'individwi b'indeboliment epatiku moderat. Lamivudine jeżebixxi farmakokinetika lineari fuq il-medda tad-doża terapewtika u juri twaħħil mal-proteina tal-plażma baxx *in vitro* (< 16%- 36% mal-albumin fis-seru).

Dolutegravir u lamivudine huma preżenti fil-fluwidu ċerobrosपालि (CSF). Fi 13-il individwu naïve għall-kura fuq kors stabbli ta' dolutegravir flimkien ma' abacavir/lamivudine, il-koncentrazzjoni ta' dolutegravir fis-CSF kellha medja ta' 18 ng/mL (komparabbli mal-koncentrazzjoni mhux marbuta mal-plażma, u 'l fuq mill-IC<sub>50</sub>). Il-proporzjon medju ta' koncentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-CSF/seru 2-4 sigħat wara l-ġħoti orali kien madwar 12%. Il-firxa reali tal-penetrazzjoni ta' lamivudine fis-CNS u r-relazzjoni tagħha ma' kwalunkwe effikaċja klinika mhijiex magħrufa.

Dolutegravir huma preżenti fil-passaġġ tal-ġenitali tal-mara u r-raġel. L-AUC fil-fluwidu ċervikovaġinali, it-tessut ċervikali u t-tessut vaġinali kienet 6-10% ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss. L-AUC fl-isperma kienet ta' 7% u 17% fit-tessut rettali ta' dawk fil-plażma korrispondenti fi stat fiss.

#### Bijotrasformazzjoni

Dolutegravir huwa prinċipalment metabolizzat permezz ta' UGT1A1 b'komponent minuri ta' CYP3A (9.7% tad-doża totali mogħtija fi studju tal-piż tal-bilanċ tal-piż tal-bniedem). Dolutegravir huwa l-komponenti prinċipali li jiċċirkola fil-plażma; it-tneħħija mill-kliewi tas-sustanza attiva mhux mibdula hija baxxa (< 1% tad-doża). Tlieta u ħamsin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa kif inhi fl-ippurgar. Mhuwiex magħruf jekk dan kollu jew parti minnu huwiex dovut għal sustanza attiva mhux assorbita jew eskrezzjoni biljari tal-konjugat glucuronidate, li tista' tiġi ddegradata aktar biex jiġi fformat il-kompost ewlieni fil-lumen tal-imsaren. Tnejn u tletin fil-mija tad-doża orali totali titneħħa fl-awrina, irrappreżentata minn glucuronide ether ta' dolutegravir (18.9% tad-doża totali), metabolit N-dealkylation (3.6% tad-doża totali), u metabolit ifformat bl-ossidazzjoni fil-karbonju benzylic (3.0% tad-doża totali).

Il-metaboliżmu ta' lamivudine huwa rotta minuri ta' eliminazzjoni. Lamivudine jitneħħa prinċipalment b'eskrezzjoni renali ta' lamivudine mhux mibdul. Il-probabbiltà ta' interazzjonijiet mediċinali metabolici ma' lamivudine hija baxxa minħabba l-firxa żgħira ta' metaboliżmu epatiku (5-10%).

#### Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali

*In vitro*, dolutegravir ma wera l-ebda inibizzjoni diretta jew wera inibizzjoni baxxa (IC<sub>50</sub>>50 μM) tal-enzimi

taċ-ċitokromu P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 jew UGT2B7, jew tat-trasportaturi Pgp, BCRP, BSEP, tal-polieptide li jittrasporta l-anjoni organiċi (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, tal-proteina assoċjata mar-reżistenza għal diversi mediċini (MRP) 2 jew MRP4. *In vitro*, dolutegravir ma induċiex CYP1A2, CYP2B6 jew CYP3A4. Abbażi ta' din id-*data*, dolutegravir mhuwiex mistenni li jaffettwa l-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' enzimi jew trasportaturi ewlenin (ara sezzjoni 4.5).

*In vitro*, dolutegravir ma kienx substrat tal-OATP 1B1, OATP 1B3 jew OCT 1 tal-bniedem.

*In vitro*, lamivudine ma inibixxiex jew induċa enzimi CYP (bħal CYP3A4, CYP2C9 jew CYP2D6) u ma wera l-ebda inibizzjoni jew wera inibizzjoni baxxa ta' OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1

jew MATE2-K. Għalhekk lamivudine mhuwiex mistenni li jaffettwa l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' prodotti mediċinali li huma substrati ta' dawn l-enzimi jew trasportaturi.

Lamivudine mhumiex metabolizzati b'mod sinifikanti minn enzimi CYP.

### Eliminazzjoni

Dolutegravir għandu half-life terminali ta' ~14-il siegħa. It-tneħħija orali apparenti (CL/F) hija madwar 1 L/hr f'pazjenti infettati b'HIV abbażi ta' analiżi tal-farmokinetika tal-popolazzjoni.

Il-half-life ta' eliminazzjoni osservata ta' lamivudine hija 18 sa 19-il siegħa. Għal pazjenti li jirċievu lamivudine 300 mg darba kuljum, il-half-life intracellulari terminali ta' lamivudine-TP kienet 16 sa 19-il siegħa. It-tneħħija sistemika medja ta' lamivudine hija madwar 0.32 L/h/kg, fil-biċċa kbira bi tneħħija mill-kliwi (> 70%) permezz tas-sistema ta' trasport katjoniku organiku. L-istudji f'pazjenti b'indeboliment renali juru li l-eliminazzjoni ta' lamivudine hija affettwata minn disfunzjoni renali. Huwa meħtiegħ tnaqqis fid-doża għal pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 30 mL/min (ara sezzjoni 4.2).

### Relazzjoni(jiet) farmakokinetika/farmakokinetiċi/farmakodinamika/farmakodinamiċi

Fi prova randomizzata b'varjazzjoni fid-doża, l-individwi infettati b'HIV-1. ikkurati b'monoterapija b'dolutegravir (ING111521) urew attività antivirali rapida u dipendenti fuq id-doża u bi tnaqqis medju fl-HIV-1 RNA ta' 2.5 log<sub>10</sub> fil-11-il jum għal doża ta' 50 mg. Ir-rispons antivirali nżamm għal 3 sa 4 ijiem wara l-aħħar doża fil-grupp ta' 50 mg.

### Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

#### *Tfal*

Il-farmakokinetika ta' dolutegravir f'10 adoloxxenti infettati b'HIV-1 li esperjenzaw trattament antiretrovirali (12 sa 17-il sena) uriet li dożaġġ ta' kuljum ta' darba ta' 50 mg ta' dolutegravir rriżulta f'esponiment ta' dolutegravir komparabbli ma' dak osservat f'adulti li rċevew dolutegravir 50 mg darba kuljum.

*Data* limitata hija disponibbli fl-adoloxxenti li jirċievu doża ta' kuljum ta' 300 mg ta' lamivudine. Il-parametri tal-farmakokinetika huma komparabbli ma' dawk irrapportati fl-adulti.

#### *Anzjani*

L-analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dolutegravir permezz ta' *data* fl-adulti infettati b'HIV-1 uriet li ma kien ebda effett klinikament rilevanti tal-età fuq l-esponiment għal dolutegravir.

Id-*data* dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir u lamivudine f'individwi >65 sena ta' età hija limitata.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Inkisbet *data* dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir u lamivudine b'mod separat.

It-tneħħija renali tas-sustanza attiva mhux mibdula huwa passaġġ minuri ta' eliminazzjoni għal dolutegravir. Sar studju tal-farmakokinetika ta' dolutegravir f'individwi b'indeboliment renali sever (CL<sub>cr</sub> <30 mL/min). Ma ġew osservati ebda differenzi farmakokinetiċi klinikament importanti bejn l-individwi b'indeboliment renali sever (CL<sub>cr</sub> <30 mL/min) u l-individwi b'saħħithom korrispondenti. Dolutegravir ma ġiex studjat f'pazjenti fuq dijaliżi, għalkemm mhumiex mistennija differenzi fl-esponiment.

Studji b'lamivudine juru li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma (AUC) jiżdiedu f'pazjenti b'disfunzjoni renali minhabba tnaqqis fit-tneħħija.

Abbażi tad-*data* dwar lamivudine, Dovato mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina ta' < 30 mL/min.



### *Inbedoliment tal-fwied*

Inkisbet *data* dwar il-farmakokinetika għal dolutegravir u lamivudine b'mod separat.

Dolutegravir huwa metabolizzat u eliminat prinċipalment mill-fwied. Doża waħda ta' 50 mg ta' dolutegravir ingħatat lil 8 individwi b'indeboliment epatiku moderat (klassi B ta' Child-Pugh) u lil 8 kontrolli ta' adulti b'saħħithom korrispondenti. Filwaqt li l-koncentrazzjoni totali ta' dolutegravir fil-plażma kienet simili, kienet osservata żieda ta' darba u nofs sa darbtejn f'esponiment mhux marbut ma' dolutegravir f'individwi b'indeboliment epatiku moderat meta mqabbel ma' kontrolli sani. Mhemmx b'żonn ta' aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif sa moderat. L-effett ta' indeboliment epatiku sever fuq il-farmakokinetika ta' dolutegravir ma' għiex studjat.

Id-*data* miksuba f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat sa sever turi li l-farmakokinetika ta' lamivudine mhijiex affettwata b'mod sinifikanti minn disfunzjoni epatika.

### *Polimorfizmi fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina*

M'hemm ebda evidenza li l-polimorfizmi komuni fl-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina jibdlu l-farmakokinetika ta' dolutegravir sa punt klinikament sinifikanti. F'meta-analiżi permezz tal-kampjuni tal-farmakogenomika miġbura fi studji kliniċi f'individwi b'saħħithom, individwi b'genotipi UGT1A1 (n=7) li jikkonferixxu metabolizmu hażin ta' dolutegravir kellhom 32% inqas tneħħija ta' dolutegravir u AUC 46% oġhla meta mqabbla ma' individwi b'genotipi assoċjati b'metabolizmu normali permezz ta' UGT1A1 (n=41).

### *Ġeneru*

Analiżijiet PK tal-popolazzjoni permezz ta' *data* farmakokinetika kollettiva minn studji kliniċi fejn dolutegravir jew lamivudine ingħata lill-adulti flimkien ma' ARVs oħrajn ma wrew ebda effett klinikament rilevanti tal-ġeneru fuq l-esponiment għal dolutegravir jew lamivudine. M'hemm ebda evidenza li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dolutegravir jew lamivudine abbażi tal-effetti tal-ġeneru fuq il-parametri PK.

### *Razza*

Analiżijiet PK tal-popolazzjoni permezz ta' *data* farmakokinetika kollettiva minn studji kliniċi fejn dolutegravir ingħata lill-adulti flimkien ma' ARVs oħrajn ma wrew ebda effett klinikament rilevanti tar-razza fuq l-esponiment għal dolutegravir. Il-farmakokinetika ta' dolutegravir wara għoti orali ta' doża waħda lil individwi Gappuniżi tidher simili għal parametri osservati fl-individwi tal-Punent (Stati Uniti). M'hemm ebda evidenza li jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' dolutegravir jew lamivudine abbażi tal-effetti tar-razza fuq il-parametri PK.

### *Ko-infezzjoni b'Epatite B jew C*

Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-ko-infezzjoni tal-virus tal-epatite C ma kellha ebda effett rilevanti fuq l-esponiment għal dolutegravir. Hemm *data* farmakokinetika limitata dwar individwi b'infezzjoni tal-epatite B (ara sezzjoni 4.4).

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Mhemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effetti tal-kombinazzjoni ta' dolutegravir u lamivudine fl-annimali.

### Karċinoġenesi u mutaġenesi

Dolutegravir ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku permezz ta' testijiet *in vitro* fil-batterji u ċ-ċelloli tal-mammiferi kulturati, u f'analiżi tal-mikronukleu tal-annimali gerriema *in vivo*. Lamivudine ma kienx mutaġeniku fit-testijiet tal-batterji, iżda kien konsistenti ma' analogi ta' nukleosidi oħra, jinibixxi r-replikazzjoni tad-DNA ċellulari f'testijiet tal-mamiferi *in vitro* bħal assaġġ tal-limfoma fil-ġrieden. Ir-riżultati ta' żewġ testijiet tal-mikronukleu tal-firien *in vivo* b'lamivudine kienu negattivi. Lamivudine ma wera ebda attività ġenotossika fl-istudji *in vivo*.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' kombinazzjoni ta' dolutegravir u lamivudine ma ġiex ittestjat. Dolutegravir ma kienx karċinoġeniku fi studji fit-tul fil-ġrieden u l-firien. Fi studji orali fit-tul tal-karċinoġeniċità fil-firien u l-ġrieden, lamivudine ma wera ebda potenzjal karċinoġeniku.

#### Studji dwar it-tossikoloġija riproduttiva

Fl-istudji dwar it-tossiċità riproduttiva fl-animali, dolutegravir u lamivudine intwerew li jgħaddu mill-plaċenta.

L-ġhoti orali ta' dolutegravir lill-firien tqal f' doži sa 1000 mg/kg kuljum mis-6 jum sas-17-il jum tal-ġestazzjoni ma wassalx għal tossiċità materna, tossiċità fl-iżvilupp jew teratoġeniċità (37.2 darbiet il-50 mg esponiment kliniku tal-bniedem, abbażi tal-AUC wara doża waħda fuq stonku vojta). L-ġhoti orali ta' dolutegravir lill-fniek tqal f' doži sa 1000 mg/kg kuljum mis-6 jum sat-18-il jum tal-ġestazzjoni ma wassalx għal tossiċità fl-iżvilupp jew teratoġeniċità (0.55 darba l-50 mg esponiment kliniku tal-bniedem, abbażi tal-AUC wara doża waħda fuq stonku vojta). Fil-fniek, kienet osservata tossiċità materna (tnaqis fil-konsum tal-ikel, ftit jew xejn ippurgar/awrina, żieda mrażżna fil-piż tal-ġisem) f' 1000 mg/kg (0.55 darba l-50 mg esponiment kliniku tal-bniedem, abbażi tal-AUC wara doża waħda fuq stonku vojta).

Lamivudine ma kienx teratoġeniku fi studji fl-animali, iżda kien hemm indikazzjonijiet ta' żieda fl-imwiet bikrija tal-embrijuni fi fniek f' esponimenti sistemici relattivament baxxi, meta mqabbla ma' dawk miksuba fil-bnedmin. Ma deher l-ebda effett simili fil-firien anki f' esponiment sistemiku għoli ħafna.

L-istudji dwar il-fertilità fil-firien urew li dolutegravir jew lamivudine ma għandhom ebda effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa.

#### Tossiċità b' doża ripetuta

L-effett ta' trattament ta' kuljum fit-tul b' doži għoljin ta' dolutegravir ġie evalwat fi studji tat-tossiċità b' doża orali ripetuta fil-firien (sa 26 ġimgħa) u fix-xadini (sa 38 ġimgħa). L-effett primarju ta' dolutegravir kien intolleranza gastrointestinali jew irritazzjoni fil-firien u x-xadini b' doži li jipproduċu esponimenti sistemici ta' madwar 28.5 u darba u nofs il-50 mg esponiment kliniku tal-bniedem wara doża waħda fuq stonku vojta abbażi tal-AUC, rispettivament. Peress li l-intolleranza gastrointestinali (GI) hija kkunsidrata dovuta għall-ġhoti lokali tas-sustanza attiva, il-metrika mg/kg jew mg/m<sup>2</sup> hija determinanti xierqa għal kopertura tas-sigurtà għal din it-tossiċità. Intolleranza GI fix-xadini seħhet fi 30 darba d-doża ekwivalenti mg/kg tal-bniedem (skont bniedem ta' 50 kg), u fi 11-il darba d-doża ekwivalenti mg/m<sup>2</sup> tal-bniedem għal doża klinika ta' kuljum totali ta' 50 mg.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose  
Sodium starch glycolate  
Magnesium stearate  
Mannitol (E421)  
Povidone (K29/32)  
Sodium stearyl fumarate

#### Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)  
Macrogol  
Titanium dioxide (E171)

## **6.2 Inkompatibilitajiet**

Mhux applikabbli.

## **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

### Pakkett tal-flixxun

3 snin.

### Pakkett tal-folja

Sentejn.

## **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

### Pakkett tal-flixxun

Fliexken tal-HDPE (polietilene ta' densità għolja) bojod u opaki magħluqin b'għeluq tal-polipropilene li ma jinfetaħx mit-tfal, b'liner għas-sigill tas-sħana ta' induzzjoni miksi bil-politilene. Kull pakkett jikkonsisti fi flixxun wiehed li fih 30 pillola miksija b'rita.

Pakketti multipli li fihom 90 (3 pakketti tal-flixxun ta' 30) pillola miksija b'rita.

### Pakkett tal-folja

Strixxi tal-folji li jinkludu poly(chlorotrifluoroethylene) (PCTFE), iż-żewġ naħat laminati b'film tal-Polyvinyl Chloride (PVC), issigillati b'imbottatura rezistenti għat-tfal minn fojl tal-għatu tal-aluminju bl-użu ta' laker tas-sigill tas-sħana. Kull pakkett tal-folja ta' 30 pillola miksija b'rita jikkonsisti f'erba' strixxi tal-folji li fihom 7 pilloli miksija b'rita u strixxa waħda tal-folja li fiha 2 pilloli miksija b'rita.

Pakketti multipli li fihom 90 (3 folji ta' 30) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

EU/1/19/1370/003

EU/1/19/1370/004

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 1 ta' Lulju 2019

Data tal-aħhar tiġdid:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**  
**FLIXKUN KARTUNA TA' BARRA (PAKKETTI INDIVIDWALI BISS)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita  
dolutegravir/lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta' lamivudine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1370/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

dovato

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**FLIXKUN KARTUNA TA' BARRA (PAKKETTI MULTIPLI BISS - BIL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita  
dolutegravir/lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta' lamivudine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1370/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

dovato

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**FLIXKUN KARTUNA INTERMEDJA (MINGHAJR KAXXA BLU - KOMPONENT TA' PAKKETT MULTIPLU)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita  
dolutegravir/lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta' lamivudine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU1/19/1370/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

dovato

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli  
dolutegravir/lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta' lamivudine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**



**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA TA' UNITA' TA' PAKKETT TA' FOLJA (PAKKETTI INDIVIDWALI BISS)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita  
dolutegravir/lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta' lamivudine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1370/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

dovato

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA TA' UNITA' TA' PAKKETT TA' FOLJA (PAKKETTI MULTIPLI BISS - BIL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita  
dolutegravir/lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta' lamivudine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pillola

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/19/1370/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

dovato

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA INTERMEDJA TA' UNITA' TA' PAKKETT TA' FOLJA (MINGHAJR KAXXA BLU -  
KOMPONENT TA' PAKKETT MULTIPLU)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita  
dolutegravir/lamivudine

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miskija b'rita fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta'  
lamivudine.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX  
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. L-ISEM U L-INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU1/19/1370/004

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

dovato

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FOLJA (pakkett ta' folja b'7 pilloli)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli  
dolutegravir/lamivudine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

Tne.  
Tlie.  
Erb.  
Ħam.  
Ġim.  
Sib.  
Ħad.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**TIKKETTA TAL-FOLJA (pakkett ta' folja b'2 pilloli)**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI**

Dovato 50 mg/300 mg pilloli  
dolutegravir/lamivudine

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

ViiV Healthcare BV

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**

Jum Spazju vojt issottolinjat inkluż  
Jum Spazju vojt issottolinjat inkluż



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Dovato 50 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita**  
dolutegravir/lamivudine

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Dovato u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dovato
3. Kif għandek tiehu Dovato
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Dovato
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Dovato u għal xiex jintuża

Dovato huwa medicina li fih żewġ ingredjenti attivi li jintużaw biex jittrattaw l-infezzjoni mill-virus tal-immunodeficienza umana (HIV): dolutegravir u lamivudine. Dolutegravir jappartjeni għal grupp ta' medicini antiretrovirali msejha *inibituri ta' integrase* (INIs), u lamivudine jappartjeni għal grupp ta' medicini antiretrovirali msejha *inibituri ta' nucleoside analogue reverse transcriptase* (NRTIs).

Dovato jintuża għat-treatment tal-HIV fl-adulti u fl-adolesxenti li jkollhom 12-il sena u aktar, li jiżnu mill-inqas 40 kg.

Dovato ma jikkurax l-infezzjoni tal-HIV; huwa jzomm l-ammont ta' virus f'gismek f'livell baxx. Dan jgħin iżomm in-numru ta' ċelloli CD4 fid-demm tiegħek. Iċ-ċelloli CD4 huma tip ta' ċelluli bojod tad-demm li huma importanti biex jgħinu lil gismek jiġġieled l-infezzjoni.

Mhux kulhadd ikollu l-istess rispons għat-treatment b'Dovato. It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-effettività tat-treatment tiegħek.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Dovato

##### Tihux Dovato

- jekk inti **allergiku** (*sensittiv iżżejjed*) għal dolutegravir jew għal lamivudine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk qed tiehu medicina li jisimha **fampridine** (magħrufa wkoll bħhala dalfampridine; li tintuża fl-isklerozi multipla).

→ Jekk taħseb li xi waħda minn dawn tapplika għalik, **għid lit-tabib tiegħek.**

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Ċerti nies li jieħdu Dovato jew trattamenti kkombinati oħrajn għall-HIV huma f'riskju ikbar ta' effetti sekondarji serji minn oħrajn. Għandek tkun konxju tar-riskji serji:

- jekk għandek mard tal-fwied moderat jew serju
- jekk qatt kellek mard tal-fwied, inklużi l-epatite B jew C (jekk għandek infezzjoni bl-epatite B, twaqqafx Dovato mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, peress li l-epatite tiegħek tista' terġa' tfeġġ)
- Jekk inti għandek xi problemi tal-kliewi.

→ **Kellem lit-tabib tiegħek qabel tuża Dovato** jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik. Jista' jkollok bżonn ta' kontrolli oħrajn, inklużi testijiet tad-demem, waqt li tkun qed tieħu l-medicina tiegħek. Ara s-sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

## Reazzjonijiet allergiċi

Dovato fih dolutegravir. Dolutegravir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bħala *reazzjoni ta' sensitività eċċessiva*. Għandek tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tieħu Dovato.

→ **Aqra l-informazzjoni** "Reazzjonijiet allergiċi" fis-sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

## Oqgħod attent għal sintomi importanti

Xi persuni li jieħdu medicini għall-infezzjoni tal-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra li jistgħu jkunu serji. Dawn jinkludu:

- sintomi ta' infezzjonijiet u infjammazzjoni
- uġiġħ fil-ġogi, ebusija jew problemi fl-għadam.

Għandek tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tieħu Dovato.

→ **Aqra l-informazzjoni** "Effetti sekondarji oħrajn possibbli" fis-sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

## Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex għal użu fi tfal ta' inqas minn 12-il sena u fl-adolexxenti li jiżnu inqas minn 40 kg, peress li ma ġietx studjata f'dawn il-pazjenti.

## Medicini oħra u Dovato

Għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi medicina oħra.

Tiħux Dovato mal-medicina li ġejja:

- fampridine (magħrufa wkoll bħala dalfampridine), li tintuża fl-**isklerozi multipla**.

Ċerti medicini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Dovato, jew jagħmluha aktar probabbli li jkollok effetti sekondarji. Dovato jista' jaffettwa wkoll kif jaħdmu medicini oħrajn.

**Għid lit-tabib tiegħek** jekk qed tieħu xi waħda mill-medicini f'din il-lista:

- metformin, għat-trattament tad-**dijabete**
- medicini msejha **antaċidi**, biex jittrattaw **indigestjoni** u **hruq ta' stonku**. **Tiħux antaċidu** matul is-6 sigħat qabel ma tieħu Dovato, jew tal-inqas sagħtejn wara li tieħdu (ara wkoll sezzjoni 3, "Kif għandek tieħu Dovato")
- supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju. **Jekk tieħu Dovato mal-ikel**, tista' tieħu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju fl-istess ħin ma' Dovato. **Jekk ma tiħux Dovato mal-ikel, tiħux supplement jew multivitamina li fihom il-kalċju, il-ħadid jew il-manjeżju** matul is-6 sigħat qabel ma tieħu Dovato, jew tal-inqas sagħtejn wara li tieħdu (ara wkoll sezzjoni 3, "Kif għandek tieħu Dovato")
- emtricitabine, etravirine, efavirenz, nevirapine jew tipranavir/ritonavir, għat-trattament tal-**infezzjoni tal-HIV**
- medicini (normalment likwidi) li fihom sorbitol u alkoħols taz-zokkor oħrajn (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittieħdu regolarment
- cladribine, għall-kura tal-**lewkimja** jew **l-isklerozi multipla**
- rifampicin, għall-kura tat-tuberkulozi (TB) u **infezzjonijiet batterjali** oħrajn
- phenytoin u phenobarbital, għat-trattament tal-**epilessija**
- oxcarbazepine u carbamazepine, għat-trattament tal-**epilessija** jew ta' **disturb bipolari**

- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*), medicina li ġejja mill-ħxejjex għalt-trattament tad-dipressjoni.

→ **Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek** jekk qiegħed tieħu xi waħda minn dawn. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li teħtieġ aktar visti.

### **Tqala**

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** dwar ir-riskji u l-benefiċċji tat-teħid ta' Dovato.

Jekk tieħu Dovato fi kwalunkwe ħin li ssir tqila jew waqt l-ewwel sitt ġimgħat tat-tqala, jista' jżied ir-riskju ta' difett tat-twelid, imsejjah difett fit-tubu newrali, bħal spina bifida (malformazzjoni tal-korda spinali).

Jekk tista' tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu Dovato:

→ **Kellem lit-tabib tiegħek** u ddiskuti jekk hemmx bżonn ta' kontraċezzjoni, bħal kondom jew pilloli.

Ghid lit-tabib tiegħek minnufih jekk toħroġ tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila. It-tabib tiegħek jirrevedi t-trattament tiegħek. Tiqafx tieħu Dovato mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek, peress li dan jista' jagħmel ħsara lilek u lit-tarbija fil-ġuf tiegħek.

### **Treddigh**

It-treddigh **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Dovato jista' wkoll jgħaddi fil-ħalib ta' sidrek.

Jekk qed tredda', jew qed taħseb biex tredda', għandek **tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek minnufih**.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Dovato jista' jistordik, u jista' jkollu effetti sekondarji oħra li jagħmluk inqas allert.

→ Issuqx jew thaddem magni sakemm ma tkunx ċert li m'intix affettwat.

### **Dovato fiha is-sodju**

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'mingħajr sodju'.

## **3. Kif għandek tieħu Dovato**

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

- Id-doża rakkomandata ta' Dovato hija **pillola waħda darba kuljum**.

Ibla' l-pillola ma' ffit likwidu. Dovato jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

### **Użu fl-adolexxenti**

L-adolexxenti ta' bejn it-12 u s-17-il sena u li jiżnu mill-inqas 40 kg jistgħu jieħdu d-doża tal-adulti ta' pillola waħda kuljum.

### **Mediċini kontra l-aċidu**

L-antaċidi, li jittrattaw l-indigestjoni u l-ħruq ta' stonku, jistgħu jwaqqfu lil Dovato milli jiġi assorbit f'gismek u jagħmluh inqas effettiv.

Tiħux antaċidu matul is-6 sigħat qabel ma tieħu Dovato, jew tal-inqas saġhtejn wara li tieħdu. Tista' tieħu mediċini oħrajn li jnaqqsu l-aċidu bħal ranitidine u omeprazole fl-istess ħin ma' Dovato.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar pariri dwar kif tieħu mediċini li jnaqqsu l-aċidu ma' Dovato.

### **Supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju**

Supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju, jistgħu jwaqqfu lil Dovato milli jiġi assorbit f'gismek u jagħmluh inqas effettiv.

Jekk tiegħu Dovato mal-ikel, tista' tiegħu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju fl-istess hin ma' Dovato. Jekk ma tiegħu Dovato mal-ikel, tiegħu supplement jew multivitamina li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju matul is-6 sigħat qabel ma tiegħu Dovato, jew tal-inqas sagħtejn wara li tiegħu.

→ Kellem lit-tabib tiegħek għal aktar pariri dwar kif tiegħu supplimenti jew multivitamini li fihom il-kalċju, il-hadid jew il-manjeżju flimkien ma' Dovato.

### **Jekk tiegħu aktar Dovato milli suppost**

Jekk tiegħu wisq pilloli ta' Dovato, **ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir**. Jekk tista', urihom il-pakkett ta' Dovato.

### **Jekk tinsa tiegħu Dovato**

Jekk tinsa doża, ħudha malli tiftakar. Imma jekk imissek doża fi żmien erba' sigħat oħra, aqbez id-doża li nsejt u hu li jmiss fil-hin li normalment toħodha. Imbagħad kompli t-trattament tiegħek bħal qabel.

→ **Tiegħu doża doppja** biex tpatti għal doża li tkun insejt tiegħu.

### **Tiegħafx tiegħu Dovato mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.**

Ħu Dovato għat-tul ta' żmien li jgħidlek it-tabib tiegħek. Tiegħafx tiegħu sakemm ma jkunx it-tabib li jgħidlek

tagħmel dan. Jekk twaqqaf Dovato dan jista' jaffettwa lil saħħtek u l-mod kif jaħdem trattament aktar 'il quddiem.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd,

**għalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe tibdil f'saħħtek.**

### **Reazzjonijiet allergiċi**

Dovato fih dolutegravir. Dolutegravir jista' jikkawża reazzjoni allergika serja magħrufa bhala *reazzjoni ta' sensitività eċċessiva*. Din hija reazzjoni mhux komuni (tista' taffettwa sa 1 minn kull 100) f'nies li jkunu qegħdin jiehdu dolutegravir. Jekk ikollok xi wiehed mis-sintomi li ġejjin:

- raxx fil-ġilda
- temperatura għolja (*deni*)
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- nefha, xi drabi tal-wiċċ jew tal-ħalq (*angjoedema*), li tikkawża diffikultà biex tiegħu n-nifs

- uġiġħ fil-muskoli jew fil-ġogi.

→ **Ara tabib minnufih**. It-tabib tiegħek jista' jiddeciedi li jagħmel testijiet biex jiċċekkja l-fwied, il-kliewi jew id-demm tiegħek, u jista' jgħidlek tiegħaf tiegħu Dovato.

### **Effetti sekondarji komuni hafna**

Dawn jistgħu jaffettwaw lil **aktar minn persuna 1 minn kull 10**:

- uġiġħ ta' ras
- dijarea
- thossok imdardar (*nawsja*)

### Effetti sekundarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn kull 10:**

- dipressjoni (emozzjonijiet ta' dwejjaq kbar u thossok mhux apprezzat)
- raxx
- ħakk (*prurite*)
- tkun ma tiflaħx (*remettar*)
- uġiġħ jew skumdità fl-istonku (*addome*)
- żieda fil-piż
- gass (*flatulenza*)
- sturdament
- thossok imħeddel
- diffikultà biex torqod (*insomnja*)
- ħolm anormali
- nuqqas ta' enerġija (*għeja*)
- telf ta' xagħar
- ansjetà
- uġiġħ fil-ġogi
- uġiġħ fil-muskoli.

Effetti sekundarji komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- żieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied (*aminotransferases*)
- żieda fil-livell ta' enzimi prodotti fil-muskoli (*creatinine phosphokinase*).

### Effetti sekundarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn 100:**

- infjammazzjoni tal-fwied (*epatite*).
- tentattiv ta' suwiċidju (partikolarment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali fil-passat)
- ħsibijiet ta' suwiċidju (partikolarment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali fil-passat)
- attakk ta' paniku

Effetti sekundarji mhux komuni li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- numru inqas ta' ċelluli involuti fil-koagulazzjoni (*trombocitopenija*).
- għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demmm (*anemija*) jew għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm (*newtropenija*)

### Effetti sekundarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn 1000:**

- insuffiċjenza tal-fwied (is-sinjali jistgħu jinkludu sferija tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn jew awrina skura aktar mis-soltu)
- nefha, xi drabi tal-wiċċ jew tal-ħalq (*angjoedema*), li tikkawża diffikultà biex tieħu n-nifs
- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- kollass tat-tessut muskolari.
- suwiċidju (speċjalment f'pazjenti li kellhom dipressjoni jew problemi ta' saħħa mentali qabel).

→ **Għid lit-tabib tiegħek minnufih** jekk ikollok kwalunkwe problema ta' saħħa mentali (ara wkoll problemi oħra ta' saħħa mentali aktar 'il fuq).

Effetti sekundarji rari li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- żieda fil-bilirubin (test tal-funzjoni tal-fwied)
- żieda f'enzima magħrufa bħala *amylase*.

### Effetti sekundarji rari ħafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna 1 minn 10,000**:

- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demm)
- tmemnim, sensazzjoni ta' tingiż fil-ġilda
- sensazzjoni ta' dgħufija fir-riglejn.

Effetti sekondarji rari ħafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm huma:

- nuqqas ta' produzzjoni ta' ċelloli ħomor tad-demmm ġodda mill-mudullun (*aplasja pura taċ-ċelloli ħomor*).

### **Effetti sekondarji possibbli oħrajn**

Nies li jkunu qed jieħdu terapija kombinata għall-HIV jistgħu jkollhom effetti sekondarji oħra.

### **Sintomi ta' infezzjoni u infjammazzjoni**

Nies b'infezzjoni tal-HIV avvanzata (AIDS) għandhom sistemi immunitarji dgħajfa, u huma aktar probabbli li

jiżviluppaw infezzjonijiet serji (infezzjonijiet opportunistiċi). Dawn l-infezzjonijiet setgħu kienu "reqdin" u mhux misjuba mis-sistema immunitarja dgħajfa qabel ma nbeda t-trattament. Wara li jinbeda t-trattament, is-sistema immunitarja ssir aktar b'saħħitha, u tista' tattakka lill-infezzjonijiet, li jista' jikkawża sintomi ta' infezzjoni jew infjammazzjoni. Is-sintomi normalment jinkludu deni, flimkien ma' uħud minn dawn li ġejjin:

- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fl-istonku
- diffikultà biex tieħu n-nifs.

F'każijiet rari, malli s-sistema immunitarja ssir aktar b'saħħitha, tista' tattakka wkoll tessuti b'saħħtu tal-ġisem (*disturbi awtoimmuni*). Is-sintomi ta' disturbi awtoimmuni jistgħu jiżviluppaw ħafna xhur wara li tibda tieħu l-medicina biex tittratta l-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Is-sintomi jistgħu jinkludu:

- palpitazzjonijiet (taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari) jew roġħda
- iperattività (irrekwjetezza u moviment eċċessivi)
- dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li timxi 'l fuq sat-tronk tal-ġisem.

**Jekk ikollok xi sintomu ta' infezzjoni** jew jekk tinnota xi wieħed mis-sintomi ta' hawn fuq:

→ **Ghid lit-tabib tiegħek minnufih.** Tihux medicini oħra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek.

### **Uġiġħ fil-ġogi, ebusija u problemi fl-għadam**

Xi nies li jkunu qed jieħdu terapija kombinata għall-HIV jiżviluppaw kondizzjoni msejha *osteonekrozi*. B'din il-kondizzjoni, partijiet tat-tessut tal-għadam imutu minħabba tnaqqis fil-provvista tad-demmm lill-għadam. In-nies għandhom aktar probabbiltà li jkollhom din il-kondizzjoni:

- jekk ilhom jieħdu terapija kombinata għal żmien twil
- jekk qed jieħdu wkoll medicini antiinfjammatorji msejha kortikosteroidi
- jekk jixorbu l-alkoħol
- jekk is-sistemi immunitarji tagħhom huma dgħajfa ħafna
- jekk għandhom piż żejjed.

**Is-sinjali ta' osteonekrozi huma:**

- ebusija fil-ġogi
- uġiġħ fil-ġogi (speċjalment fil-ġenb, fl-irkoppa jew fl-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqlaq.

Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi:

→ **Ghid lit-tabib tiegħek.**

## **Effetti fuq il-piż, il-lipidi fid-demm u l-glukożju fid-demm:**

Waqg terapija tal-HIV, jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut ma' saħħa u stil ta' ħajja rrestawrat, u xi drabi huwa marbut mal-mediċini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek se jittestja għal dawn il-bidliet.

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi kwalunkwe effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## **5. Kif taħzen Dovato**

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kaxxa u l-flixxun jew strixxi tal-folji wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar jum ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Dovato**

- Is-sustanzi attivi huma dolutegravir u lamivudine. Kull pillola fiha dolutegravir sodium ekwivalenti għal 50 mg dolutegravir u 300 mg ta' lamivudine.
- L-ingredjenti l-oħrajn huma microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, magnesium stearate, mannitol (E421), povidone (K29/32), sodium stearyl fumarate, hypromellose (E464), macrogol, titanium dioxide (E171).

### **Kif jidher Dovato u l-kontenut tal-pakkett**

Dovato pilloli miksija b'rita huma pilloli ovali, bikonvessi, bojod b'"SV 137" imnaqqxa fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksijin b'rita jiġu fi fliexken b'għatu li ma jinfetaħx mit-tfal jew fi strixxi tal-folji li ma jinfethux mit-tfal.

Pakkett tal-flixxun

Kull flixxun fiha 30 pillola miksija b'rita.

Pakketti multipli li fihom 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' flixxun ta' 30 pillola miksija b'rita) huma disponibbli wkoll.

Pakkett tal-folja

Kull pakkett tal-folja ta' 30 pillola miksija b'rita jikkonsisti f'erba' strixxi tal-folji li fihom 7 pilloli miksija b'rita u strixxa waħda tal-folja li fiha 2 pilloli miksija b'rita.

Pakketti multipli li fihom 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti tal-folja ta' 30 pillola miksija b'rita) huma wkoll disponibbli.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jkunu disponibbli fil-pajjiż tiegħek.



**Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq:

**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****Portugal**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar {xahar SSSS}.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.