

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravir natrium motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Oval, bikonvex, vit, filmdragerad tablett, cirka 18,5 x 9,5 mm, präglad med med ”SV 137” på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Dovato är indicerat för behandling av infektion med humant immunbristvirus typ 1 (hiv-1) hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg utan känd eller misstänkt resistens mot integrashämmarklassen eller lamivudin (se avsnitt 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Dovato ska förskrivas av läkare med erfarenhet av behandling av hiv-infektion.

#### Dosering

*Vuxna och ungdomar (från 12 års ålder som väger minst 40 kg).*

Rekommenderad dos av Dovato till vuxna och ungdomar är en 50 mg/300 mg-tablett en gång dagligen.

#### *Dosjusteringar*

Behandling med enbart dolutegravir finns tillgänglig då dosjustering på grund av läkemedelsinteraktioner är nödvändig (t.ex. vid medicinering med rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört, etravirin (utan boostade proteashämmare), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, se avsnitt 4.4 och 4.5). I sådana fall hänvisas läkaren till produktinformationen gällande enbart dolutegravir.

#### *Glömda doser*

Om patienten glömmar att ta en dos Dovato, ska Dovato tas så snart som möjligt, om det inte är dags för nästa dos inom 4 timmar. Om nästa dos ska tas inom 4 timmar, ska patienten inte ta den glömda dosen utan fortsätta enligt det vanliga doseringsschemat.

#### *Äldre*

Det finns begränsad mängd data om användning av Dovato hos patienter som är 65 år eller äldre. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Dovato rekommenderas inte för användning till patienter med kreatininclearance <30 ml/min (se avsnitt 5.2). Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Exponeringen för lamivudin ökar emellertid signifikant hos patienter med kreatininclearance <50 ml/min (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh grad A eller B). Inga data finns tillgängliga om patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh grad C); Dovato ska därför användas med försiktighet till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Dovato för barn under 12 år och för ungdomar som väger mindre än 40 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringssätt

Oral användning.

Dovato kan tas med eller utan föda (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Samtidig administrering med läkemedel som har ett smalt terapeutiskt fönster och som är substrat för organisk katjontransportör 2 (OCT2), vilket inkluderar, men är inte begränsat till, fampridin (även kallat dalfampridin, se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner vid behandling med dolutegravir har rapporterats, så som hudutslag, konstitutionella symtom och ibland organdysfunktion, däribland allvarliga leverreaktioner. Dovato och andra misstänkta läkemedel ska omedelbart sättas ut vid tecken eller symtom på överkänslighetsreaktioner (inklusive, men inte begränsat till, svåra hudutslag eller utslag i kombination med förhöjda leverenzymvärden, feber, allmän sjukdomskänsla, trötthet, muskel- eller ledvärk, blåsor, orala lesioner, konjunktivit, ansiktsödem, eosinofili och angioödem). Klinisk status ska kontrolleras, inklusive leveraminotransferaser och bilirubin. Dröjsmål med att sätta ut behandling med Dovato eller andra misstänkta aktiva substanser efter en överkänslighetsreaktion kan leda till en livshotande allergisk reaktion.

#### Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av blodlipider och blodglukos kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider och vikt finns det i vissa fall belegg för en behandlingseffekt. Beträffande övervakning av blodfetter och glukos hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Vid lipidrubbingar ska kliniskt lämplig behandling sättas in.

#### Leversjukdom

Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsterapi löper ökad risk för allvarliga och potentiellt dödliga leverbiverkningar. Vid samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C ska även aktuell produktinformation för dessa läkemedel beaktas.

Dovato innehåller lamivudin, som är aktivt mot hepatit B. Dolutegravir saknar sådan aktivitet. Monoterapi med lamivudin betraktas generellt inte som en adekvat behandling för hepatit B, eftersom risken för

utveckling av hepatit B-resistens är hög. Vanligen krävs därför ytterligare ett antiviralt medel om Dovato används till patienter med samtidig hepatit B-infektion. Behandlingsriktlinjer ska beaktas.

Om Dovato sätts ut hos patienter med samtidig hepatit B-infektion, rekommenderas regelbunden kontroll av både leverfunktionsvärden och markörer för HBV-replikation, eftersom utsättning av lamivudin kan leda till en akut försämring av hepatit.

Patienter med nedsatt leverfunktion före behandling, inklusive kronisk aktiv hepatit, har en högre frekvens av avvikande leverfunktionsvärden under antiretroviral kombinationsbehandling och ska kontrolleras enligt klinisk praxis. Vid tecken på försämrad leversjukdom hos sådana patienter måste tillfällig eller permanent utsättning av behandlingen övervägas.

### Immunreaktiveringssyndrom

När behandling med antiretroviral kombinationsterapi (CART) sätts in hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist kan en inflammatorisk reaktion på asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrade symtom. Sådana reaktioner har vanligen observerats under de första veckorna/månaderna efter behandlingsstart med CART. Relevanta exempel är cytomegalovirusretinit, generaliserade och/eller fokala mykobakteriella infektioner samt *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofta kallad PCP). Alla inflammatoriska symtom ska utredas och behandling sättas in vid behov. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock varierar den rapporterade tiden till debut och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Förhöjda levervärden som överensstämmer med immunreaktiveringssyndrom observerades hos några patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion när dolutegravirbehandlingen sattes in. Kontroller av levervärden rekommenderas hos patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion (Se "Leversjukdom" ovan i detta avsnitt och se även avsnitt 4.8.)

### Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleosid- och nukleotidanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos hiv-negativa spädbarn som har exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födseln. Dessa rapporter har främst gällt behandling med zidovudinnehållande regimer. De huvudsakliga biverkningar som har rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa reaktioner har ofta varit övergående. Vissa neurologiska störningar med sen debut har i sällsynta fall rapporterats (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Huruvida sådana neurologiska störningar är övergående eller permanenta är för närvarande inte känt. Dessa fynd bör övervägas för alla barn som har exponerats för nukleosid- eller nukleotidanaloger *in utero* och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte nuvarande nationella rekommendationer om att ge antiretroviral behandling till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

### Osteonekros

Även om etiologin anses vara multifaktoriell (vilket inkluderar kortikosteroidanvändning, bisfosfonater, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre BMI) har fall av osteonekros rapporterats hos patienter med avancerad hiv-sjukdom och/eller långvarig exponering för CART. Patienterna ska uppmanas att söka vård om de får ledvärk eller ledsmärtor, stela leder eller svårigheter att röra sig.

### Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att dolutegravir, lamivudin eller annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer

till hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sådana hiv-associerade sjukdomar.

#### Administrering till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som får Dovato kan exponeringen (AUC) för lamivudin vara 1,6-3,3 gånger högre än hos patienter med kreatininclearance  $\geq 50$  ml/min. Det finns inga säkerhetsdata från randomiserade, kontrollerade studier som jämför Dovato med de enskilda komponenterna hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som fått dosjusterat lamivudin. I de ursprungliga registreringsstudierna av lamivudin i kombination med zidovudin var högre exponeringar av lamivudin förenade med högre frekvenser av hematologiska toxiciteter (neutropeni och anemi), även om utsättning på grund av neutropeni och anemi förekom hos  $< 1$  % av patienterna för vardera biverkning. Andra lamivudinrelaterade biverkningar (t.ex. gastrointestinala rubbningar och leverpåverkan) kan förekomma.

Patienter med ihållande kreatininclearance mellan 30 och 49 ml/min som får Dovato ska övervakas för lamivudinrelaterade biverkningar, i synnerhet hematologiska toxiciteter. Om ny eller förvärrad neutropeni eller anemi utvecklas, är en dosjustering av lamivudin indikerad i enlighet med förskrivningsinformationen för lamivudin, vilket inte kan uppnås med Dovato. Dovato bör sättas ut och behandlingsregimen sättas samman med användning av de enskilda komponenterna.

#### Läkemedelsinteraktioner

Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenytoin, fenobarbital, johannesört, etravirin (utan boostade proteashämmare), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se avsnitt 4.5).

Dovato ska inte administreras samtidigt med antacida som innehåller flervärda katjoner. Antacida som innehåller flervärda katjoner bör administreras 2 timmar efter eller 6 timmar före Dovato (se avsnitt 4.5).

När Dovato tas tillsammans med föda kan kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium tas samtidigt. Om Dovato tas utan föda, bör kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium tas 2 timmar efter eller 6 timmar före Dovato (se avsnitt 4.5).

Dolutegravir höjer koncentrationen av metformin. För att upprätthålla glykemisk kontroll ska dosjustering av metformin övervägas när samtidig administrering av Dovato och metformin påbörjas eller avslutas (se avsnitt 4.5). Metformin elimineras via njurarna och det är därför viktigt att kontrollera njurfunktionen vid samtidig administrering av Dovato. Denna kombination kan öka risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (stadium 3a kreatininclearance 45-59 ml/min) och ett försiktigt förhållningssätt rekommenderas. Sänkning av metformindosen bör allvarligt övervägas.

Kombinationen Dovato och kladribin rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Dovato ska inte tas med något annat läkemedel som innehåller dolutegravir, lamivudin eller emtricitabin, utom om dosjustering av dolutegravir är indicerad på grund av läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med Dovato. Då Dovato innehåller dolutegravir och lamivudin är alla interaktioner som har identifierats för dessa enskilda substanser därför relevanta för Dovato. Inga kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner förväntas mellan dolutegravir och lamivudin.

#### Andra läkemedels effekt på dolutegravirs och lamivudins farmakokinetik

Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT) 1A1. Dolutegravir är även ett substrat för UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av Dovato och andra läkemedel som hämmar

UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 och/eller P-gp kan därför öka plasmakoncentrationen av dolutegravir. Läkemedel som inducerar dessa enzymer eller transportörer kan sänka plasmakoncentrationen av dolutegravir och minska den terapeutiska effekten av dolutegravir.

Vissa syrahämmande substanser och kosttillskott som innehåller metallkationer minskar absorptionen av dolutegravir (se tabell 1).

Lamivudin elimineras via njurarna. Aktiv renal utsöndring av lamivudin i urinen medieras genom OCT2 och MATE (multidrug and toxin extrusion transporter) 1 och MATE2-K. Trimetoprim (som hämmar dessa transportörer) har visats öka lamivudinkoncentrationen i plasma men ökningen var inte kliniskt signifikant (se tabell 1). Dolutegravir är en OCT2- och MATE1-hämmare. Baserat på en korsstudieanalys var dock lamivudinkoncentrationerna ungefär desamma med respektive utan samtidig administrering av dolutegravir, vilket tyder på att dolutegravir inte har någon effekt på exponeringen av lamivudin *in vivo*. Lamivudin är också ett substrat för den hepatiska upptagstransportören OCT1. Eftersom eliminering i levern spelar en mindre roll för clearance av lamivudin, är det osannolikt att läkemedelsinteraktioner på grund av hämning av OCT1 har någon klinisk betydelse.

Även om lamivudin är ett substrat för BCRP och P-gp *in vitro*, är det med tanke på dess höga absoluta biotillgänglighet (se avsnitt 5.2) osannolikt att hämmare av dessa effluxtransportörer skulle resultera i en kliniskt relevant påverkan på lamivudinkoncentrationen.

#### Dolutegravirs och lamivudins effekt på andra läkemedels farmakokinetik

*In vivo* hade dolutegravir ingen effekt på midazolam, ett CYP3A4-substrat. Baserat på *in vivo*- och/eller *in vitro*-data förväntas dolutegravir inte påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för några viktigare enzymer eller transportörer såsom CYP3A4, CYP2C9 och P-gp (mer information finns i avsnitt 5.2).

*In vitro* hämmade dolutegravir de renala transportörerna OCT2 och MATE1. *In vivo* sågs en minskning av kreatininclearance med 10-14 % (utsöndringsfraktionen är beroende av OCT2- och MATE1-transport) hos patienter. *In vivo* kan dolutegravir öka plasmakoncentrationen av läkemedel vars utsöndring är beroende av OCT2 och/eller MATE1 (t.ex. fampridin (även kallat dalfampridin) och metformin) (se tabell 1 och avsnitt 4.3).

*In vitro* hämmade dolutegravir de renala upptagstransportörerna OAT (organisk anjontransportör) 1 och OAT3. Med tanke på avsaknaden av effekt på farmakokinetiken för OAT-substratet tenofovir *in vivo* är hämning av OAT1 *in vivo* osannolik. Hämning av OAT3 har inte studerats *in vivo*. Dolutegravir kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel vars utsöndring är beroende av OAT3.

*In vitro* var lamivudin en hämmare av OCT1 och OCT2 men de kliniska konsekvenserna är inte kända.

Fastställda och teoretiska interaktioner med vissa antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel redovisas i tabell 1.

#### Interaktionstabell

Interaktioner mellan dolutegravir, lamivudin och samtidigt administrerade läkemedel anges i tabell 1 (ökningar visas med "↑", minskningar med "↓", ingen förändring med "↔", utan under plasmakoncentrations-/tidkurvan med "AUC", maximal observerad koncentration med "C<sub>max</sub>" och koncentration vid slutet av doseringsintervall som "C<sub>t</sub>"). Tabellen ska inte betraktas som heltäckande men är representativ för de studerade läkemedelsklasserna.

**Tabell 1: Läkemedelsinteraktioner**

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion, geometriskt medelvärde för förändring (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
<b>Antiretrovirala läkemedel</b>		
<i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Etravirin utan boostade proteashämmare/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  Etravirin ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Etravirin utan boostade proteashämmare minskade plasmakoncentrationen av dolutegravir. Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen för patienter som tar etravirin utan boostade proteashämmare. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av etravirin utan boostade proteashämmare pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
Darunavir+ritonavir+etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historiska kontroller) (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av efavirenz. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av efavirenz pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, en minskning av exponeringen liknande den som observeras med efavirenz förväntas på grund av induktion)	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av nevirapin. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som

		samtidig administrering av nevirapin pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Rilpivirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Nukleosida omvänt transkriptashämmare (NRTI)</i>		
Tenofovirdisoproxil  Emtricitabin, didanosin, stavudin, tenofovir alafenamid, zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔  Interaktionen har inte studerats.	Ingen dosjustering krävs när Dovato kombineras med tenofovir, didanosin, stavudin eller zidovudin.  Dovato rekommenderas inte för användning i kombination med emtricitabinnehållande läkemedel eftersom både lamivudin (i Dovato) och emtricitabin är cytidinanaloger (dvs. det finns risk för intracellulära interaktioner), se avsnitt 4.4.
<i>Proteashämmare</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historiska kontroller) (hämmning av enzymerna UGT1A1 och CYP3A4)	Ingen dosjustering krävs.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Den rekommenderade dosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av tipranavir/ritonavir. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av tipranavir/ritonavir pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %	Fosamprenavir/ritonavir sänker dolutegravirkoncentrationen men, baserat på en begränsad mängd data, ledde detta inte till minskad effekt i fas III-studier. Ingen dosjustering krävs.



	Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Ingen dosjustering krävs.
<b>Andra antivirala substanser</b>		
Daclatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir ändrade inte plasmakoncentrationen av dolutegravir i kliniskt relevant grad. Dolutegravir ändrade inte plasmakoncentrationen av daclatasvir. Ingen dosjustering krävs.
Ledipasvir/sofosbuvir/ lamivudin (med abakavir)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Sofosbuvir/velpatasvir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir↔	Ingen dosjustering krävs.
Ribavirin	Interaktionen har inte studerats.  Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
<b>Medel mot infektioner</b>		
Trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/300 mg engångsdos)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  Trimetoprim: AUC ↔  Sulfametoxazol: AUC ↔  (hämning av organisk katjontransportör)	Ingen dosjustering krävs.
<b>Medel mot mykobakterier</b>		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 %	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin. Eftersom

	$C_{max}$ ↓ 43 % $C_{\tau}$ ↓ 72 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av rifampicin pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Rifabutin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % $C_{max}$ ↑ 16 % $C_{\tau}$ ↓ 30 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Ingen dosjustering krävs.
<b>Antikonvulsiva</b>		
Karbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % $C_{max}$ ↓ 33 % $C_{\tau}$ ↓ 73 %	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av dessa metaboliska inducerare. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av dessa metaboliska inducerare pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoin/dolutegravir Oxkarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats. Sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en minskning av exponeringen liknande den som observerades med karbamazepin förväntas.)	
<b>Antihistaminer (histamin-H2-receptorantagonister)</b>		
Ranitidin	Interaktionen har inte studerats.  Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
Cimetidin	Interaktionen har inte studerats.  Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
<b>Cytostatika</b>		

Kladribin/lamivudin	<p>Interaktionen har inte studerats.</p> <p><i>In vitro</i> hämmar lamivudin den intracellulära fosforyleringen av kladribin, vilket leder till en möjlig risk för minskad effekt av kladribin vid kombination i kliniska sammanhang. Vissa kliniska fynd stöder också en möjlig interaktion mellan lamivudin och kladribin.</p>	Samtidig användning av Dovato och kladribin rekommenderas ej (se avsnitt 4.4).
<b>Diverse</b>		
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitollösning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	<p>Engångsdos av lamivudin oral lösning 300 mg.</p> <p>Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C<sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %.</p>	Kronisk samtidig administrering av Dovato och läkemedel som innehåller sorbitol eller andra osmotiskt verkande polyalkoholer eller monosackaridalkoholer (t.ex. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol) ska i möjligaste mån undvikas. Överväg tätare kontroller av hiv-1-virusmängden när kronisk samtidig användning inte kan undvikas.
<i>Kaliumkanalblockerare</i>		
Fampridin (även kallat dalfampridin)/dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administrering med dolutegravir kan orsaka krampanfall på grund av ökad plasmakoncentration av fampridin via hämning av OCT2-transportör; samtidig administrering har inte studerats. Samtidig administrering av fampridin och Dovato är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<i>Antacida och kosttillskott</i>		
Magnesium-/aluminiuminnehållande antacida/dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C<sub>max</sub> ↓ 72 %</p> <p>(Komplex som binder till flervärda joner)</p>	Magnesium-/aluminiuminnehållande antacida ska tas väl åtskilt i tid från administrering av Dovato (minst 2 timmar efter eller 6 timmar före)
Kalciumtillskott/dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C<sub>max</sub> ↓ 37 % C<sub>24</sub> ↓ 39 %</p> <p>(Komplex som binder till flervärda joner)</p>	<p>- När Dovato tas tillsammans med föda kan kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium tas samtidigt.</p> <p>- Om Dovato tas i fastande tillstånd, ska sådana kosttillskott tas minst 2 timmar efter eller 6 timmar före intag av Dovato.</p>
Järntillskott/dolutegravir (intag under fasta)	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C<sub>max</sub> ↓ 57 % C<sub>24</sub> ↓ 56 %</p>	

	(Komplex som binder till flervärda joner)	De angivna minskningarna i exponering av dolutegravir observerades vid intag av dolutegravir och dessa tillskott i fastande tillstånd. Med föda påverkades ändringarna av exponering efter intag tillsammans med kalcium- eller järntillskott av matens effekt, vilket resulterade i en exponering liknande den erhållen med dolutegravir vid administrering i fastande tillstånd.
Multivitaminer (innehållande kalcium, järn och magnesium)/dolutegravir (intag under fasta)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Komplex som binder till flervärda joner)	
<i>Protonpumpshämmare</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg en gång dagligen: Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg två gånger dagligen: Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	För att bibehålla glykemisk kontroll ska dosjustering av metformin övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av Dovato och metformin. Vid samtidig administrering av Dovato och metformin till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosjustering av metformin övervägas på grund av den ökade risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).
<i>Örtpreparat</i>		
Johannesört/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats. Sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en minskning av exponeringen liknande den som observerades med karbamazepin förväntas.)	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av johannesört. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av johannesört pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir (se avsnitt 4.2).
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och norgestromin (NGMN)/dolutegravir	Effekt av dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Effekt av dolutegravir:	Dolutegravir hade ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) eller progesteron. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs när dessa administreras samtidigt som Dovato.

	NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	
--	--	--

### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska få rådgivning med avseende på den potentiella risken för neuralrördefekter med dolutegravir (en komponent i Dovato, se nedan), och effektiva preventivmedel ska även övervägas.

Om en kvinna planerar att bli gravid ska nyttan och riskerna med att fortsätta behandlingen med Dovato diskuteras med patienten.

### Graviditet

Säkerhet och effekt för en tvåkomponentsregim har inte studerats under graviditet.

Humandata från en övervakningsstudie över graviditetsutfall i Botswana visar en liten ökning av neuralrördefekter; 7 fall på 3 591 förlossningar (0,19 %; 95 % CI 0,09 %, 0,40 %) hos mödrar som tog regimer innehållande dolutegravir vid tidpunkten för befruktning jämfört med 21 fall på 19 361 förlossningar (0,11 %; 95 % CI 0,07 %, 0,17 %) hos kvinnor som exponerades för regimer utan dolutegravir vid tidpunkten för befruktning.

Incidensen av neuralrördefekter i den allmänna befolkningen varierar mellan 0,5 och 1,0 per 1 000 levandefödda barn (0,05-0,1 %). De flesta neuralrördefekter uppstår under embryoutvecklingens första 4 veckor efter befruktningen (cirka 6 veckor efter den senaste menstruationen). Om graviditet konstateras under första trimestern medan behandling med Dovato pågår ska nyttan och riskerna med fortsatt behandling med Dovato kontra byte till en annan antiretroviral regim diskuteras med patienten. Hänsyn ska tas till gestationsåldern och den kritiska tidsperioden med avseende på utveckling av neuralrördefekter.

Analyser av data från det antiretrovirala graviditetsregistret (Antiretroviral Pregnancy Registry) tyder inte på någon ökad risk för betydande missbildningar hos över 600 kvinnor som exponerades för dolutegravir under graviditeten. Dessa data är dock för närvarande otillräckliga för en analys av risken för neuralrördefekter.

I reproduktionstoxikologiska studier med dolutegravir på djur identifierades inga oönskade utvecklingsresultat, inklusive neuralrördefekter (se avsnitt 5.3).

Mer än 1000 utfall från exponering för dolutegravir under graviditetens andra och tredje trimester ger inga belägg för en ökad risk för toxiska effekter på fostret/det nyfödda barnet. Dovato kan användas under graviditetens andra och tredje trimester när den förväntade nyttan motiverar den eventuella risken för fostret.

Dolutegravir passerar placentan hos människor. Hos gravida kvinnor som lever med hiv var mediankoncentrationen av dolutegravir i fostrets navelsträng uppskattningsvis 1,3 gånger större jämfört med moderns perifera plasmakoncentration.

Det finns otillräcklig information gällande dolutegravirs effekter på nyfödda barn.

En stor mängd data från användning av lamivudin hos gravida kvinnor (mer än 5 200 utfall från första trimestern) tyder inte någon missbildningstoxicitet.

Djurstudier visar att lamivudin kan hämma cellulär DNA-replikation (se avsnitt 5.3). Den kliniska betydelsen av dessa fynd är okänd.

#### *Mitokondriell dysfunktion*

Nukleosid- och nukleotidanaloger har *in vitro* och *in vivo* visats orsaka varierande grad av mitokondriell skada. Mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos hiv-negativa spädbarn som har exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födelsen (se avsnitt 4.4).

#### Amning

Dolutegravir utsöndras i små mängder i bröstmjölk (en median på 0,033 har visats som kvot mellan dolutegravir i bröstmjölk och dolutegravir i moderns plasma). Det finns otillräcklig information om dolutegravirs effekter på nyfödda/spädbarn.

Baserat på mer än 200 mor-/barnpar behandlade för hiv är serumkoncentrationen av lamivudin hos ammade spädbarn till mödrar som behandlas för hiv mycket låg (<4 % av moderns serumkoncentration) och sjunker progressivt till ej påvisbara nivåer när det ammade spädbarnet når 24 veckors ålder. Det finns inga data tillgängliga om lamivudins säkerhet vid administrering till spädbarn yngre än tre månader.

För att undvika överföring av hiv rekommenderas att kvinnor som lever med hiv inte ammar sina barn.

#### Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av dolutegravir eller lamivudin på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier visar inga effekter av dolutegravir eller lamivudin på fertiliteten hos varken hanar eller honor (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Dovato har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter ska informeras om att yrsel och dåsighet har rapporterats vid behandling med dolutegravir. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för Dovato ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna är huvudvärk (3 %), diarré (2 %), illamående (2 %) och insomni (2 %).

Den allvarligaste biverkning som har rapporterats med dolutegravir var en överkänslighetsreaktion med hudutslag och allvarlig leverpåverkan (se avsnitt 4.4).

#### Tabell över biverkningar

Biverkningar i kliniska studier och under användning efter marknadsintroduktionen listas i tabell 2 per kroppssystem, organ och absolut frekvens. Frekvenserna anges som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 2: Sammanfattande tabell över biverkningar av Dovato baserad på kliniska studier och användning efter marknadsintroduktionen av Dovato och dess enskilda komponenter**

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	

Mindre vanliga:	neutropeni, anemi, trombocytopeni
Mycket sällsynta:	ren erythrocytaplasi
<i>Immunsystemet:</i>	
Mindre vanliga:	överkänslighet (se avsnitt 4.4), immunreaktiveringssyndrom (se avsnitt 4.4)
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Mycket sällsynta:	laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>	
Vanliga:	depression, ångest, insomni, onormala drömmar
Mindre vanliga:	självordstankar*, självmordsförsök*, panikattack  *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
Sällsynta:	fullbordat självmord*  *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mycket vanliga:	huvudvärk
Vanliga:	yrsel, dåsighet
Mycket sällsynta:	perifer neuropati, parestesi
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga:	illamående, diarré
Vanliga:	kräkningar, gasbildning, buksmärta/-besvär
Sällsynta:	pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga:	förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT)
Mindre vanliga:	hepatit
Sällsynta:	akut leversvikt <sup>1</sup> , förhöjt bilirubin <sup>2</sup>
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga:	hudutslag, klåda, alopeci
Sällsynta:	angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Vanliga:	artralgi, muskelbesvär (inklusive myalgi)
Sällsynta:	rabdomyolys
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Vanliga:	trötthet
<i>Undersökningar:</i>	
Vanliga:	förhöjt kreatinfosfokinas (CPK), ökad vikt

Sällsynta:	förhöjt amylas
<sup>1</sup> Denna biverkningar identifierades genom biverkningsövervakning efter marknadsintroduktionen av dolutegravir i kombination med andra antiretrovirala medel. Frekvenskategorin ”sällsynta” beräknades på basis av rapporter efter marknadsintroduktionen. <sup>2</sup> I kombination med förhöjda transaminaser.	

### Beskrivning av valda biverkningar

#### *Förändrade laboratorievärden*

Vid administrering tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel har dolutegravir har associerats med en höjning av serumkreatinivärdet under den första behandlingsveckan. Serumkreatinivärdet steg inom de första fyra behandlingsveckorna med dolutegravir plus lamivudin och förblev stabilt till och med vecka 48. I de poolade GEMINI-studierna observerades en genomsnittlig förändring från baslinjen på 10,3 µmol/l (intervall: -36,3 µmol/l till 55,7 µmol/l) efter 48 veckors behandling. Dessa förändringar hänger samman med dolutegravirs hämmande effekt på kreatinintransportörer i njurtubuli, och anses inte vara kliniskt relevanta eftersom de inte speglar någon förändring av glomerulär filtrationshastighet.

#### *Samtidig infektion med hepatit B eller C*

I fas III-studier av dolutegravir som enda substans kunde patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion delta under förutsättning att levervärdena vid baslinjen inte var högre än 5 gånger den övre normalgränsen (ULN). Generellt sett var säkerhetsprofilen för patienter med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion jämförbar med den som sågs hos patienter utan samtidig hepatit B- eller C-infektion, fastän frekvensen onormala ASAT- eller ALAT-värden var högre i subgruppen med samtidig hepatit B- och/eller C-infektion i alla behandlingsgrupper. Förhöjda levervärden som överensstämde med immunreaktiveringssyndrom sågs hos en del försökspersoner som hade samtidig hepatit B- och/eller C-infektion när behandlingen med dolutegravir inleddes, särskilt hos de vars behandling mot hepatit B sattes ut (se avsnitt 4.4).

#### *Metabola parametrar*

Viktökning och ökade nivåer av blodlipider och blodglukos kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4)

#### *Osteonekros*

Fall av osteonekros har rapporterats, särskilt hos patienter med allmänt vedertagna riskfaktorer, framskriden hiv-sjukdom eller långvarig exponering för CART. Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

#### *Immunreaktiveringssyndrom*

När kombinerad antiretroviral behandling (CART) sätts in hos hiv-infekterade patienter med svår immunbrist kan en inflammatorisk reaktion mot asymtomatiska eller kvarvarande opportunistiska infektioner uppstå. Autoimmuna sjukdomar (t.ex. Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats. Dock är tiden till debut varierande och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstarten (se avsnitt 4.4).

### Pediatrik population

Det finns inga data från kliniska studier om effekterna av Dovato i den pediatrika populationen. De enskilda komponenterna har undersökts hos ungdomar (12-17 år).

En begränsad mängd tillgängliga data för dolutegravir som enskild substans och lamivudin som enskild substans använda i kombination med andra antiretrovirala medel för att behandla ungdomar (12-17 år) visar inga ytterligare typer av biverkningar utöver dem som observerats i den vuxna populationen.



## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

### **4.9 Överdoser**

Inga specifika symtom eller tecken har identifierats efter akut överdosering av dolutegravir eller lamivudin, förutom de som redovisas som biverkningar.

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av Dovato. Vid en överdosering ska patienten ges understödande behandling och lämplig övervakning sättas in efter behov. Lamivudin är dialyserbart och därför kan kontinuerlig hemodialys användas i behandlingen av överdosering, även om detta inte har studerats. Eftersom dolutegravir är högggradigt bundet till plasmaproteiner är det inte sannolikt att det kan elimineras i någon större utsträckning med dialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemiskt bruk, virushämmande medel mot hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kod: J05AR25

#### Verkningsmekanism

Dolutegravir hämmar hiv-integras genom att binda till den aktiva platsen för integras och blockera överföringen av DNA-(deoxyribonukleinsyra)-strängen vid integreringen av retroviralt DNA, ett avgörande steg i hiv-virusets replikationscykel.

Via sin aktiva metabolit 5'-trifosfat (TP) (en analog till cytidin) hämmar lamivudin hiv-1- och hiv-2-omvänt transkriptas genom inkorporering av monofosfatformen i den virala DNA-kedjan, vilket leder till kedjeavbrott. Lamivudintrifosfat visar signifikant lägre affinitet till värdcellens DNA-polymeraser.

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Antiviral aktivitet i cellodling*

Dolutegravir och lamivudin har visats hämma replikation av laborierstammar och kliniska isolat av hiv i ett antal celltyper, däribland transformerade T-cellsinjier, monocyt-/makrofagderiverade linjer och primära odlingar av aktiverade mononukleära celler från perifert blod (PBMC) och monocytter/makrofager. Den koncentration av aktiv substans som krävs för att påverka virusreplikation med 50 % (IC<sub>50</sub> – halva maximalt hämmande koncentrationen) varierade beroende på virus och typ av värdcell.

IC<sub>50</sub> för dolutegravir hos olika laborierstammar var 0,5 nM vid användning av PBMC och vid användning av MT-4-celler varierade värdet mellan 0,7 och 2 nM. Liknande IC<sub>50</sub>-värden sågs för kliniska isolat utan större skillnader mellan subtyperna; i en panel med 24 hiv-1-isolat av subtyp A, B, C, D, E, F och G och grupp O var IC<sub>50</sub> i genomsnitt 0,2 nM (intervall 0,02-2,14). Genomsnittligt IC<sub>50</sub> för 3 hiv-2-isolat var 0,18 nM (intervall 0,090-0,61).

Median- eller genomsnittsvärdet för IC<sub>50</sub> för lamivudin hos laborierstammar av hiv-1 varierade mellan 0,007 och 2,3 µM. Genomsnittligt IC<sub>50</sub> hos laborierstammar av hiv-2 (LAV2 och EHO) varierade mellan 0,16 och 0,51 µM för lamivudin. IC<sub>50</sub>-värdena för lamivudin hos subtyper av hiv-1 (A-G) varierade mellan 0,001 och 0,170 µM, hos grupp O mellan 0,030 och 0,160 µM, och hos hiv2-isolat mellan 0,002 och 0,120 µM i mononukleära celler från perifert blod.

Hiv-1-isolat (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12; och subtyp C eller CRF\_AC, n=13) från 37 obehandlade patienter i Afrika och Asien var känsliga för lamivudin (<3,0-faldiga förändringar av IC<sub>50</sub>). Grupp O-isolat från antiviralt naiva patienter som testades för lamivudinaktivitet var mycket känsliga.

#### *Effekt av humant serum*

I 100 % humant serum var den genomsnittliga förändringen av dolutegravirs aktivitet 75-faldig, vilket resulterade i ett proteinjusterat IC<sub>90</sub> på 0,064 ug/ml. Lamivudin uppvisar linjär farmakokinetik över det terapeutiska dosintervallet och låg plasmaproteinbindning (under 36 %).

#### Resistens

Dovato är indicerat i frånvaro av dokumenterad eller misstänkt resistens mot integrashämmarklassen och mot lamivudin (se avsnitt 4.1). För information om *in vitro*-resistens och korsresistens mot andra medel i integras- och NRTI-klassen, se produktresuméerna för dolutegravir och lamivudin.

Behandlingsrelaterad resistens mot integrashämmar- eller NRTI-klasserna förelåg inte hos någon av de tolv försökspersoner i gruppen som fick dolutegravir plus lamivudin eller de nio försökspersoner i gruppen som fick dolutegravir plus tenofoviridisoproxil/emtricitabin FDC som uppfyllde virologiska kriterier för utsättning till och med vecka 144 i studierna GEMINI-1 (204861) och GEMINI-2 (205543).

Hos tidigare obehandlade patienter som fick dolutegravir + 2 NRTI-preparat i fas IIb och fas III sågs ingen resistensutveckling mot integrashämmarklassen eller mot NRTI-klassen (n=1118, uppföljning efter 48-96 veckor).

#### Effekter på EKG

Inga relevanta effekter av dolutegravir sågs på QTc-intervallet vid doser som var omkring tre gånger högre än den kliniska dosen. Någon liknande studie har inte utförts med lamivudin.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Antiretroviralt naiva försökspersoner*

Dovatos effekt stöds av data från 2 identiska, 148-veckors, randomiserade, dubbelblinda, kontrollerade, noninferioritetsstudier i fas III med parallella grupper som utfördes på flera centran, GEMINI-1 (204861) och GEMINI-2 (205543). Totalt 1 433 hiv-1-infekterade vuxna, antiretroviralt naiva försökspersoner behandlades i studierna. Försökspersonerna rekryterades med ett screeningvärde för hiv-1-RNA i plasma på 1000 kopior/ml till ≤500 000 kopior/ml. Försökspersonerna randomiserades till en regim med dolutegravir 50 mg plus lamivudin 300 mg en gång dagligen eller dolutegravir 50 mg plus tenofoviridisoproxil/emtricitabin 245/200 mg en gång dagligen. Det primära effektmåttet i båda GEMINI-studierna var andelen försökspersoner med hiv-1-RNA i plasma <50 kopior/ml vecka 48 (snapshotsalgoritm för ITT-E-populationen). Dubbelblindad behandling fortsatte till vecka 96 och följdes av öppen behandling till vecka 148.

I den poolade analysen var försökspersonernas medianålder vid baslinjen 33 år, 15 % var kvinnor, 69 % var ljushyade, 9 % var i CDC-stadium 3 (AIDS), 20 % hade hiv-1-RNA >100 000 kopior/ml och 8 % hade färre än 200 CD4+-celler per mm<sup>3</sup>; dessa karakteristika var likartade mellan studierna och behandlingsarmarna.

I den primära analysen vecka 48 var dolutegravir plus lamivudin inte sämre än dolutegravir plus tenofoviridisoproxil/emtricitabin FDC i GEMINI-1- och GEMINI-2-studierna. Detta stöds av den poolade analysen, se tabell 3.

**Tabell 3 Virologiska resultat av randomiserad behandling i GEMINI vecka 48 (snapshotsalgoritm)**

	Poolade data från GEMINI-1 och GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml</b>	91 %	93 %
<b>Behandlingsskillnad<sup>†</sup> (95 % konfidensintervall)</b>	-1,7 (-4,4; 1,1)	
<b>Inget virologiskt svar</b>	3 %	2 %
<u>Orsaker</u>		
Data i fönstret och ≥50 kopior/ml	1 %	<1 %
Avbröt på grund av utebliven effekt	<1 %	<1 %
Avbröt av andra skäl och ≥50 kopior/ml	<1 %	<1 %
Förändring av ART	<1 %	<1 %
<b>Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret</b>	6 %	5 %
<u>Orsaker</u>		
Avbröt studien på grund av biverkning eller död	1 %	2 %
Avbröt studien av andra skäl	4 %	3 %
Data saknas för fönstret men kvar i studien	<1 %	0 %
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml per kovariater vid baslinjen</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Virusmängd i plasma vid baslinjen (kopior/ml)</b>		
≤100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
>100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
<b>CD4+ vid baslinjen (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
≤200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
>200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
<b>Hiv-1-subtyp</b>		
B	424 / 467 (91 %)	452 / 488 (93 %)
A	84 / 86 (98 %)	74 / 78 (95 %)
Annan	147 / 163 (90 %)	143 / 151 (95 %)
<b>Kön</b>		
Män	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Kvinnor	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
<b>Etnisk tillhörighet</b>		
Ljushyade	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afroamerikanskt/afrikanskt påbrå/annat	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

\* Resultaten av den poolade analysen ligger i linje med resultaten för de enskilda studierna, för vilka det primära effektmåttet (skillnad i andel <50 hiv-1-RNA-kopior/ml plasma vecka 48 baserat på snapshotsalgoritmen för dolutegravir plus lamivudin jämfört med dolutegravir plus tenofoviridisoproxil /emtricitabin FDC) uppfylldes. Den justerade skillnaden var -2,6 (95 % CI: -6,7; 1,5) för GEMINI-1 och -0,7 (95 % CI: -4,3; 2,9) för GEMINI-2 med en förspecificerad noninferioritetsmarginal på 10 %.

† Baserat på CMH-stratifierad analys med justering för följande stratifieringsfaktorer vid baslinjen: Plasma-hiv-1-RNA (≤100 000 kopior/ml mot >100 000 kopior/ml) och antal CD4+-celler (≤200 celler/mm<sup>3</sup> mot >200 celler/mm<sup>3</sup>). Poolad analys även stratifierad per studie. Bedömt med användning av en noninferioritetsmarginal på 10 %.

N = Antal patienter i vardera behandlingsgruppen.

Vid vecka 96 och vecka 144 i GEMINI-studierna var den lägre gränsen av det 95 %-iga konfidensintervallet för den justerade behandlingsskillnaden avseende andelen patienter med hiv-1-RNA <50 kopior/ml (snapshot) högre än noninferioritetsmarginalen på -10 %, såväl för de enskilda studierna som för den poolade analysen. Se tabell 4.

**Tabell 4 Virologiska resultat av randomiserad behandling i GEMINI vecka 96 och vecka 144 (snapshotsalgoritm)**

	Poolade data från GEMINI-1 och GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	Vecka 96		Vecka 144	
<b>Hiv-1-RNA &lt; 50 kopior/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Behandlingsskillnad<sup>†</sup></b> (95 % konfidensintervall)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Inget virologiskt svar</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Orsaker</u>				
Data i fönstret, ≥ 50 kopior/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Avbröt, utebliven effekt	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Avbröt, andra skäl, ≥ 50 kopior/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Förändring av ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Inga virologiska data i 96-/144-veckorsfönstret</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Orsaker</u>				
Avbröt studien på grund av biverkning eller död	3 %	3 %	4 %	4 %
Avbröt studien av andra skäl	8 %	5 %	11 %	9 %
Uppföljningsbortfall	3 %	1 %	3 %	3 %
Återkallade samtycket	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokollavvikelser	1 %	1 %	2 %	1 %
Läkares beslut	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Data saknas för fönstret, kvar i studien	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

\* Resultaten av den poolade analysen ligger i linje med resultaten för de enskilda studierna

† Baserat på CMH-stratifierad analys med justering för följande stratifieringsfaktorer vid baslinjen: Hiv-1-RNA i plasma ( $\leq 100\ 000$  kopior/ml mot  $> 100\ 000$  kopior/ml) och antal CD4+-celler ( $\leq 200$  celler/mm<sup>3</sup> mot  $> 200$  celler/mm<sup>3</sup>). Poolad analys även stratifierad per studie. Bedömt med användning av en noninferioritetsmarginal på 10 %.

N = Antal patienter i vardera behandlingsgruppen.

Den genomsnittliga ökningen av antalet CD4+ T-celler till och med vecka 144 var 302 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus lamivudin-armen och 300 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin-armen.

#### *Virologiskt suppresserade försökspersoner*

Effekten av dolutegravir/lamivudin hos virologiskt suppresserade patienter stöds av data från en randomiserad, öppen studie (TANGO [204862]). I studierna behandlades totalt 741 vuxna hiv-1-infekterade försökspersoner utan evidens för resistens mot NRTI- eller integrashämmare-(INSTI)-klassen och som stod på en stabil suppresserande tenofoviralfenamidbaserad regim (TBR). Försökspersonerna randomiserades i förhållandet 1:1 till att få dolutegravir/lamivudin FDC eller att fortsätta med TBR i upp till 200 veckor. Randomiseringen stratifierades efter tredje läkemedelsklass vid baslinjen (proteashämmare [PI], INSTI eller icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare [NNRTI]). Primärt effektmått var andelen försökspersoner med hiv-1-RNA i plasma  $\geq 50$  kopior/ml (inget virologiskt svar) enligt FDA:s snapshotskategori vecka 48 (justerat för randomiseringens stratifieringsfaktor).

Vid baslinjen var försökspersonernas medianålder 39 år, 8 % var kvinnor och 21 % var icke-ljushyade, 5 % var i CDC-stadium C (AIDS) och 98 % av försökspersonerna hade ett antal CD4+-celler vid baslinjen  $\geq 200$  celler/mm<sup>3</sup>; dessa karakteristika var likartade i behandlingsarmarna. Försökspersonerna hade stått på ART under en mediantid på cirka 3 år före dag 1. Cirka 80 % stod på INSTI-baserad TBR (främst elvitegravir/c) vid baslinjen.

I den primära analysen vid vecka 48 var dolutegravir/lamivudin inte sämre än TBR där <1 % av försökspersonerna i båda armarna uppvisade virologisk svikt (hiv-1-RNA  $\geq$ 50 kopior/ml) (tabell 5).

**Tabell 5 Virologiska resultat av randomiserad behandling i TANGO vecka 48 (snapshotsalgoritm)**

	<b>DTG/3TC N=369</b>	<b>TBR N=372</b>
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopior/ml*</b>	93 %	93 %
<b>Inget virologiskt svar (<math>\geq</math>50 kopior/ml)**</b>	<1 %	<1 %
<b>Behandlingskillnad † (95 % konfidensintervall)</b>	-0.3 (-1.2, 0.7)	
<b>Orsaker till inget virologiskt svar:</b>		
Data i fönstret och $\geq$ 50 kopior/ml	0 %	0 %
Avbröt på grund av utebliven effekt	0 %	<1 %
Avbröt av andra skäl och $\geq$ 50 kopior/ml	<1 %	0 %
Förändring av ART	0 %	0 %
<b>Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret</b>	7 %	6 %
<b>Orsaker</b>		
Avbröt studien på grund av biverkning eller död	3 %	<1 %
Avbröt studien av andra skäl	3 %	6 %
Data saknas under fönstret men kvar i studien	0 %	<1 %

\*Baserat på en noninferioritetsmarginal på 8 % är DTG/3TC inte sämre än TBR vecka 48 i den sekundära analysen (andel försökspersoner som uppnådde <50 kopior hiv-1-RNA/ml plasma).

\*\*Baserat på en noninferioritetsmarginal på 4 % är DTG/3TC inte sämre än TBR vecka 48 i den primära analysen (andel försökspersoner med hiv-1-RNA  $\geq$ 50 kopior/ml plasma).

†Baserat på CMH-stratifierad analys justerad för en tredje läkemedelsklass vid baslinjen (PI, NNRTI, INSTI).

N = antal försökspersoner i vardera behandlingsgruppen; TBR = tenofoviralfenamidbaserad regim.

Behandlingsresultaten var likartade i behandlingsarmarna vecka 48 tvärs över stratifieringsfaktor, tredje läkemedelsklass vid baslinjen och subgrupper per ålder, kön, etnisk tillhörighet, antal CD4+-celler vid baslinjen, hiv-stadium enligt CDC och land. Medianförändringen från baslinjen i antal CD4+-celler vid vecka 48 var 22,5 celler per mm<sup>3</sup> hos försökspersoner som bytte till dolutegravir/lamivudin och 11,0 celler per mm<sup>3</sup> hos försökspatienter som fortsatte med TBR.

Vid vecka 96 i TANGO-studien var andelen patienter med hiv-1-RNA  $\geq$  50 kopior/ml (snapshot) 0,3 % i dolutegravir/lamivudin-gruppen och 1,1 % i TBR-gruppen. Baserat på en noninferioritetsmarginal på 4 % var dolutegravir/lamivudin fortfarande inte sämre än TBR, då den övre gränsen av det 95 %-iga konfidensintervallet för den justerade behandlingsskillnaden (-2,0 %; 0,4 %) var mindre än 4 % för ITT-E-populationen.

Medianförändringen från baslinjen i antalet CD4+ T-celler vid vecka 96 var 61 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir/lamivudin-armen och 45 celler/mm<sup>3</sup> i TBR-armen.

Vid vecka 144 var andelen patienter med hiv-1-RNA  $\geq$  50 kopior/ml (snapshot) 0,3 % i dolutegravir/lamivudin-gruppen och 1,3 % i TBR-gruppen. Baserat på en noninferioritetsmarginal på 4 % var dolutegravir/lamivudin fortfarande inte sämre än TBR, då den övre gränsen av det 95 %-iga konfidensintervallet för den justerade behandlingsskillnaden (-2,4 %; 0,2 %) var mindre än 4 % för ITT-E-populationen.

Medianförändringen från baslinjen i antalet CD4+ T-celler vid vecka 144 var 36 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir/lamivudin-armen och 35 celler/mm<sup>3</sup> i TBR-armen.

### Pediatrik population

Effekten av Dovato, eller kombinationen av dolutegravir plus lamivudin (som enskilda substanser), har inte studerats på barn eller ungdomar.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Dovato för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hiv-infektion.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Vid administrering i fasta uppnåddes bioekvivalens avseende  $C_{max}$  för dolutegravir när Dovato jämfördes med dolutegravir 50 mg administrerat samtidigt med lamivudin 300 mg.  $AUC_{0-t}$  för dolutegravir var 16 % högre för Dovato än för dolutegravir 50 mg administrerat samtidigt med lamivudin 300 mg. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant.

Vid administrering i fasta uppnåddes bioekvivalens avseende AUC för lamivudin när Dovato jämfördes med lamivudin 300 mg administrerat samtidigt med dolutegravir 50 mg.  $C_{max}$  för lamivudin var 32 % högre för Dovato än för lamivudin 300 mg administrerat samtidigt med dolutegravir 50 mg. Det högre  $C_{max}$ -värdet för lamivudin anses inte vara kliniskt relevant.

### Absorption

Dolutegravir och lamivudin absorberas snabbt efter oral administrering. Absolut biotillgänglighet för dolutegravir har inte fastställts. Absolut biotillgänglighet för oralt lamivudin hos vuxna är cirka 80-85 %. Vid dosering av Dovato i fasta är mediantiden till maximal plasmakoncentration ( $t_{max}$ ) 2,5 timmar för dolutegravir och 1,0 timme för lamivudin.

Exponeringen för dolutegravir var generellt likartad hos friska försökspersoner och hiv1-infekterade försökspersoner. Efter 50 mg dolutegravir en gång dagligen till hiv1-infekterade vuxna försökspersoner var de farmakokinetiska parametrarna (geometriskt medelvärde [%CV]) baserade på populationsfarmakokinetiska analyser  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$ ,  $C_{max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , och  $C_{min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Efter upprepade doser oralt administrerat lamivudin 300 mg en gång dagligen under sju dagar är genomsnittligt (CV)  $C_{max}$  2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %) och genomsnittligt (CV)  $AUC_{(0-24)}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{tim}/\text{ml}$  (21 %) i steady state.

Administrering av en Dovato-tablett tillsammans med en fettrik måltid ökade dolutegravirs  $AUC_{(0-\infty)}$  och  $C_{max}$  med 33 % respektive 21 %, och minskade lamivudins  $C_{max}$  med 30 % jämfört med intag i fasta. Lamivudins  $AUC_{(0-\infty)}$  påverkades inte av en fettrik måltid. Dessa förändringar är inte kliniskt signifikanta. Dovato kan tas med eller utan föda.

### Distribution

Skenbar distributionsvolym för dolutegravir ( $Vd/F$ ) är 17-20 l. Intravenösa studier av lamivudin visade att den genomsnittliga skenbara distributionen är 1,3 l/kg.

Dolutegravir är höggradigt bundet (>99 %) till humana plasmaproteiner baserat på *in vitro*-data. Dolutegravirs bindning till plasmaproteiner är oberoende av dolutegravirkoncentrationen. Total blod/plasmakvot för koncentrationen av läkemedelsrelaterad radioaktivitet varierade mellan i genomsnitt 0,441 och 0,535, vilket tyder på minimal association mellan radioaktivitet och blodkroppar. Den obundna fraktionen av dolutegravir i plasma ökar vid låga halter serumalbumin (<35 g/l), vilket observeras hos personer med måttligt nedsatt leverfunktion. Lamivudin uppvisar linjär farmakokinetik över det terapeutiska dosintervallet och låg plasmaproteinbindning *in vitro* (<16-36 % till serumalbumin).

Dolutegravir och lamivudin återfinns i cerebrospinalvätska (CSF). Hos 13 behandlingsnaiva försökspersoner som stod på en stabil regim med dolutegravir plus abakavir/lamivudin, var den genomsnittliga dolutegravirkoncentrationen i CSF 18 ng/ml (jämförbart med obunden koncentration i plasma och över  $IC_{50}$ ). Genomsnittlig kvot för CSF/serumkoncentrationer av lamivudin 2-4 timmar efter oral administrering var

cirka 12 %. Den verkliga omfattningen av lamivudins passage till CNS och sambandet med klinisk effekt är okänd.

Dolutegravir återfinns i könsorganen hos män och kvinnor. AUC i cervikovaginalsekret, cervixvävnad och vaginalvävnad var 6-10 % av den i motsvarande plasma vid steady state. AUC i sperma och rektalvävnad var 7 % respektive 17 % av värdena i motsvarande plasma vid steady state.

### Metabolism

Dolutegravir metaboliseras främst via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent (9,7 % av den totala administrerade dosen i en massbalansstudie på människa). Dolutegravir är den främsta cirkulerande föreningen i plasma. Renal eliminering av oförändrad aktiv substans är låg (<1 % av dosen). Av den totala orala dosen utsöndras 53 % i oförändrad form i feces. Det är okänt om detta helt eller delvis kan tillskrivas ej absorberad aktiv substans eller biliär utsöndring av glukuronidkonjugatet, vilket kan brytas ner till modersubstans i tarmen. Av den totala orala dosen utsöndras 32 % i urinen, i form av eterglukoroniden av dolutegravir (18,9 % av den totala dosen), N-dealkyleringsmetaboliten (3,6 % av den totala dosen) samt en metabolit som bildats genom oxidation vid bensylkarbonkomponenten (3,0 % av den totala dosen).

Metabolisering av lamivudin är en mindre viktig elimineringsväg. Lamivudin elimineras främst genom renal utsöndring av oförändrat lamivudin. Sannolikheten för metabola läkemedelsinteraktioner med lamivudin är liten på grund av den låga graden av levermetabolism (5-10 %).

### Läkemedelsinteraktioner

*In vitro* visade dolutegravir ingen direkt eller en svag hämning ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) av cytokrom P<sub>450</sub>-enzymerna (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 och UGT2B7, och transportörerna P-gp, BCRP, BSEP, OATP (organisk anjontransporterande polypeptid) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP (multidrug resistance-associated protein) 2 och MRP4. Dolutegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baserat på dessa data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för dessa enzymer eller transportproteiner (se avsnitt 4.5).

*In vitro* var dolutegravir inte substrat för humant OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1.

*In vitro* hämmade eller inducerade inte lamivudin CYP-enzymerna (så som CYP3A4, CYP2C9 och CYP2D6) och visade ingen eller svag hämning av OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 och MATE2-K. Lamivudin förväntas därför inte påverka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat för dessa enzymer eller transportörer.

Lamivudin metaboliseras inte i någon väsentlig grad av CYP-enzymerna.

### Eliminering

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timmar. Skenbar oral clearance (CL/F) är cirka 1 l/tim hos hiv-infekterade patienter, baserat på en populationsfarmakokinetisk analys.

Den observerade halveringstiden för lamivudin är 18 till 19 timmar. För patienter som fick lamivudin 300 mg en gång dagligen var den terminala intracellulära halveringstiden för lamivudin-TP 16 till 19 timmar. Genomsnittlig systemisk clearance av lamivudin är cirka 0,32 l/tim/kg, främst genom njurclearance (>70 %) via det organiska katjontransportsystemet. Studier på patienter med nedsatt njurfunktion visar att elimineringen av lamivudin påverkas av njurdysfunktion. Dossänkning krävs för patienter med kreatininclearance <30 ml/min (se avsnitt 4.2).

### Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

I en randomiserad dosfinnande studie uppvisade hiv-1-infekterade personer som behandlades med dolutegravir som monoterapi (ING111521) snabb och dosberoende antiviral aktivitet, med en genomsnittlig

minskning av hiv-1-RNA på 2,5 log<sub>10</sub> dag 11 för 50 mg-dosen. Antiviralt svar kvarstod i 3 till 4 dagar efter den sista dosen i 50 mg-gruppen.

### Särskilda patientpopulationer

#### *Barn*

Dolutegravirs farmakokinetik hos 10 antiretroviralt behandlingserfarna hiv-1-infekterade ungdomar (12-17 år) visade att dolutegravir 50 mg en gång dagligen gav en dolutegravirexponering som var jämförbar med den hos vuxna som fick dolutegravir 50 mg en gång dagligen.

Begränsade data finns tillgängliga för ungdomar som fått en daglig dos på 300 mg lamivudin. Farmakokinetiska parametrar är jämförbara med dem som rapporterats för vuxna.

#### *Äldre*

En populationsfarmakokinetisk analys av dolutegravir som använde data från hiv-1-infekterade vuxna visade att åldern inte hade någon kliniskt relevant effekt på dolutegravirexponeringen.

Farmakokinetiska data om dolutegravir och lamivudin hos patienter >65 år är begränsade.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Farmakokinetiska data har erhållits separat för dolutegravir och lamivudin.

Njurclearance av den oförändrade aktiva substansen är en mindre viktig elimineringsväg för dolutegravir. En studie av dolutegravirs farmakokinetik utfördes hos försökspersoner med gravt nedsatt njurfunktion (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min). Inga kliniskt viktiga farmakokinetiska skillnader sågs mellan försökspersoner med grav njurfunktionsnedsättning (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min) och motsvarande friska försökspersoner. Dolutegravir har inte studerats hos patienter som står på dialys, dock förväntas inga skillnader i exponeringen.

Studier med lamivudin visar att plasmakoncentrationen (AUC) är högre hos patienter med njurdysfunktion på grund av minskad clearance.

Baserat på data för lamivudin rekommenderas inte Dovato till patienter med kreatininclearance <30 ml/min.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiska data har erhållits separat för dolutegravir och lamivudin.

Dolutegravir metaboliseras och elimineras främst av levern. En engångsdos på 50 mg av dolutegravir administrerades till 8 försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och till 8 matchade friska vuxna kontroller. Medan den totala dolutegravirkoncentrationen i plasma var likartad, observerades en 1,5- till 2-faldig ökning av exponeringen för obundet dolutegravir hos personer med måttlig leverfunktionsnedsättning jämfört med friska kontrollpersoner. Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av grav leverfunktionsnedsättning på dolutegravirs farmakokinetik har inte studerats.

Data erhållna från patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion visade att farmakokinetiken för lamivudin inte påverkas signifikant av leverdysfunktion.

#### *Polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer*

Det finns inga belägg för att vanlig polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer förändrar dolutegravirs farmakokinetik i någon kliniskt betydelsefull omfattning. I en metaanalys där man använde farmakogenomiska prover insamlade i kliniska studier på friska försökspersoner, hade de med UGT1A1-genotyper (n=7) som medförde långsam metabolism av dolutegravir 32 % lägre clearance av dolutegravir och 46 % högre AUC än de med genotyper som är förenade med normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

#### *Kön*



Populationsfarmakokinetiska analyser med användning av farmakokinetiska data från kliniska studier i vilka dolutegravir eller lamivudin administrerades till vuxna i kombination med andra antiretrovirala medel visade ingen kliniskt relevant effekt av kön på exponeringen av dolutegravir eller lamivudin. Det finns ingen evidens för att en dosjustering av dolutegravir eller lamivudin skulle behövas baserat på könsrelaterade effekter på farmakokinetiska parametrar.

#### *Etnisk tillhörighet*

Populationsfarmakokinetiska analyser med användning av farmakokinetiska data från kliniska studier i vilka dolutegravir administrerades till vuxna i kombination med andra antiretrovirala medel visade ingen kliniskt relevant effekt av etnisk tillhörighet på exponeringen av dolutegravir. Dolutegravirs farmakokinetik efter en peroral singeldos till japanska försökspersoner tycks densamma som hos västerländska försökspersoner (från USA). Det finns ingen evidens för att en dosjustering av dolutegravir eller lamivudin skulle behövas baserat på etnicitetsrelaterade effekter på farmakokinetiska parametrar.

#### *Samtidig infektion med hepatit B eller C*

En populationsfarmakokinetisk analys visade att samtidig hepatit C-infektion inte hade någon kliniskt relevant effekt på exponeringen för dolutegravir. Det finns endast begränsade data om försökspersoner med samtidig hepatit B-infektion (se avsnitt 4.4).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Det finns inga data tillgängliga om effekterna av dolutegravir i kombination med lamivudin hos djur.

#### Karcinogenes och mutagenes

Dolutegravir var inte mutagent eller klastrogen vid *in vitro*-tester på bakterier och odlade däggdjursceller och i en mikrokärnanalys på gnagare *in vivo*. Lamivudin var inte mutagent i bakterietester men hämmade, i likhet med andra nukleosidanaloger, cellulär DNA-replikation i *in vitro*-tester på däggdjur, t.ex. muslymfomtest. Resultaten från två mikrokärntest på råttor *in vivo* med lamivudin var negativa. Lamivudin har inte visat någon gentoxisk aktivitet i *in vivo*-studierna.

Den karcinogena potentialen hos kombinationen dolutegravir och lamivudin har inte testats. Dolutegravir var inte karcinogen i långtidsstudier på mus och råttor. I långvariga orala karcinogenicitetsstudier på råttor och mus visade lamivudin ingen karcinogen potential.

#### Reproduktionstoxikologiska studier

I reproduktionstoxikologiska studier på djur har dolutegravir och lamivudin visats passera placenta.

Oral administrering av dolutegravir till dräktiga råttor i doser upp till 1000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 17 gav inte upphov till toxicitet hos moderdjuret, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (37,2 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC efter engångsdos i fastande tillstånd). Oral administrering av dolutegravir till dräktiga kaniner i doser upp till 1000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 18 gav inte upphov till utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (0,55 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC efter engångsdos i fastande tillstånd). Hos kanin observerades toxicitet hos moderdjuret (lägre födointag, sparsam/ingen feces/urin, minskad viktökning) vid 1000 mg/kg (0,55 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC efter engångsdos i fastande tillstånd).

Lamivudin var inte teratogen i djurstudier men det fanns indikationer på en ökning av tidig embryodöd hos kanin vid relativt låg systemisk exponering, jämförbar med den som uppnås hos människa. En liknande effekt sågs inte hos råttor vid hög systemisk exponering.

Fertilitetsstudier på råttor har visat att dolutegravir och lamivudin inte har någon effekt på hanars och honorers fertilitet.

## Allmäntoxicitet

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser dolutegravir har undersökts i toxicitetsstudier med upprepade orala doser till råttor (i upp till 26 veckor) och till apa (i upp till 38 veckor). Dolutegravirs främsta effekt var gastrointestinal intolerans eller irritation hos råttor och apa vid doser som ger systemiska exponeringar ungefär 28,5 respektive 1,1 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa efter engångsdos i fastande tillstånd baserat på AUC. Eftersom gastrointestinal (GI) intolerans anses bero på lokal administrering av aktiv substans, är mg/kg eller mg/m<sup>2</sup> lämpliga mått för säkerhetsmarginalen för denna toxiska reaktion. GI-intolerans hos apa inträffade vid 30 gånger motsvarande dos i mg/kg till människa (som väger 50 kg) och 11 gånger motsvarande dos i mg/m<sup>2</sup> vid en total daglig dos på 50 mg.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat  
Mannitol (E421)  
Povidon (K29/32)  
Natriumstearyl fumarat

#### Tablettdragering

Hypromellos (E464)  
Makrogol  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Burkförpackning

4 år.

#### Blisterförpackning

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Burkförpackning

Opaka, vita burkar av HDPE (högdensitetspolyeten) med barnskyddande lock av polypropen och värmeförsegling överdragen med polyeten. Varje förpackning består av en burk innehållande 30 filmdragerade tabletter.

Multipelförpackning innehållande 90 (3 burkförpackningar med 30) filmdragerade tabletter.

#### Blisterförpackning

Blisterstrips bestående av poly(klortrifluoroeten)(PCTFE) där bägge sidor laminerats med film bestående av polyvinylklorid (PVC), försluten med överdrag av barnskyddande genomtryckbar aluminiumfolie med värmeförsluten lack. Varje blisterförpackning med 30 stycken filmdragerade tabletter består av fyra blisterstrips innehållande 7 stycken filmdragerade tabletter samt en blisterstrip bestående av 2 stycken filmdragerade tabletter.

Multiförpackningar innehåller 90 (3 blisterförpackningar om 30) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 1 juli 2019  
Datum för den senaste förnyelsen: 21 mars 2024

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BURK (ENDAST INDIVIDUELLA FÖRPACKNINGAR)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**



**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1370/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

dovato

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL BURK (ENDAST MULTIFÖRPACKNING – MED BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Multipelförpackning: 90 (3 förpackningar med 30) tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1370/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

dovato

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG TILL BURK (UTAN BLUE BOX – KOMPONENT I  
MULTIPELFÖRPACKNING)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatrียม motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter. Ingår i en multipelförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH  
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1370/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

dovato

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**ETIKETT PÅ BURKEN**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR ENHETSBLISTERFÖRPACKNING (ENDAST INDIVIDUELLA FÖRPACKNINGAR)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**



**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1370/003

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

dovato

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR ENHETSBLISTERFÖRPACKNING (ENDAST  
MULTIPELFÖRPACKNING – MED BLUE BOX)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatium motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multipelförpackning: 90 (3 förpackningar med 30) tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH  
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1370/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

dovato

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**INNERKARTONG TILL ENHETSBLISTERFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX – KOMPONENT I MULTIPELFÖRPACKNING)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirnatrียม motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter. Ingår i en multipelförpackning, får inte säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/19/1370/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

dovato

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BLISTERETIKETT (blisterförpackning med 7 tabletter)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ViiV Healthcare BV

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån.  
Tis.  
Ons.  
Tors.  
Fre.  
Lör.  
Sön.

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN**

**BLISTERETIKETT (blisterförpackning med 2 tabletter)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

ViiV Healthcare BV

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Dag            Understruket tomt utrymme inkluderat  
Dag            Understruket tomt utrymme inkluderat

## **B. BIPACKSEDEL**



## Bipacksedel: Information till patienten

### Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter dolutegravir/lamivudin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Dovato är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Dovato
3. Hur du tar Dovato
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Dovato ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Dovato är och vad det används för

Dovato är ett läkemedel som innehåller två aktiva substanser som används för att behandla hiv-infektion (hiv = humant immunbristvirus): dolutegravir och lamivudin. Dolutegravir tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *integrashämmare* (INI) och lamivudin tillhör en grupp antiretrovirala läkemedel som kallas *nukleosidanaloga omvänt transkriptashämmare* (NRTI).

Dovato används för att behandla hiv hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg.

Dovato botar inte hiv-infektionen men det håller mängden virus i kroppen på en låg nivå. Detta bidrar till att bibehålla antalet CD4-celler i blodet. CD4-celler är en sorts vita blodkroppar som är viktiga för kroppens förmåga att bekämpa infektioner.

Alla reagerar inte på samma sätt på behandling med Dovato. Din läkare kommer att kontrollera vilken effekt behandlingen har på dig.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Dovato

##### Ta inte Dovato

- om du är **allergisk** (*överkänslig*) mot dolutegravir eller lamivudin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar ett annat läkemedel som heter **fampridin** (även kallat dalfampridin; som används vid multipel skleros).

→ Om du tror att något av detta gäller dig ska du **tala om det för din läkare**.

##### Varningar och försiktighet

Vissa människor som tar Dovato eller andra kombinationsbehandlingar mot hiv löper större risk att drabbas av allvarliga biverkningar. Du behöver känna till dessa ytterligare risker:

- om du har måttlig eller svår leversjukdom

- om du någonsin har haft en leversjukdom, inklusive hepatit B eller C (om du har hepatit B, sluta inte att ta Dovato utan att rådfråga din läkare, eftersom hepatiten kan återkomma)
  - om du har njurbesvär.
- Om något av detta gäller dig ska du **tala om det för din läkare innan du använder Dovato**. Du kan behöva extra kontroller, däribland blodprover, medan du tar läkemedlet. Se avsnitt 4 för mer information.

#### Allergiska reaktioner

Dovato innehåller dolutegravir. Dolutegravir kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad *överkänslighetsreaktion*. Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Dovato.

→ **Läs informationen** under ”Allergiska reaktioner” i avsnitt 4 i denna bipacksedel.

#### Var uppmärksam på viktiga symtom

En del personer som tar läkemedel mot hiv-infektion får andra problem, som kan vara allvarliga. Dessa är:

- symtom på infektioner och inflammation
- ledsmärta, stelhet och skelettbesvär.

Du måste känna till vilka viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar Dovato.

→ **Läs informationen under ”Andra eventuella biverkningar” i avsnitt 4** i denna bipacksedel.

#### **Barn och ungdomar**

Detta läkemedel är inte avsett för användning till barn under 12 års ålder eller till ungdomar som väger under 40 kg, eftersom det inte har studerats tillräckligt hos dessa patienter.

#### **Andra läkemedel och Dovato**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Ta inte Dovato tillsammans med följande läkemedel:

- fampridin (även kallat dalfampridin), som används för att behandla **multipel skleros**.

Vissa läkemedel kan påverka hur Dovato verkar, eller öka risken att få biverkningar. Dovato kan också påverka hur vissa andra läkemedel verkar.

**Tala om för läkaren** om du tar något av läkemedlen i listan nedan:

- metformin, för behandling av **diabetes**
- läkemedel som kallas **antacida** som används mot **matsmältningsbesvär** och **halsbränna**. **Ta inte antacida** under de närmaste 6 timmarna innan du ska ta Dovato, eller under minst 2 timmar efter att du tagit Dovato (se även avsnitt 3, ”Hur du tar Dovato”).
- kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium. **Om du tar Dovato tillsammans med mat** kan du ta kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium samtidigt som du tar Dovato. **Om du inte tar Dovato tillsammans med mat ska du inte ta kosttillskott eller multivitamin som innehåller kalcium, järn eller magnesium** under de närmaste 6 timmarna innan du ska ta Dovato eller under minst 2 timmar efter att du tagit Dovato (se även avsnitt 3 ”Hur du tar Dovato”).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, för behandling av **hiv-infektion**
- läkemedel (vanligen flytande) som innehåller sorbitol eller andra sockeralkoholer (som xylitol, mannitol, laktitol eller maltitol) om de tas regelbundet
- kladribin, för behandling av **leukemi** eller **multipel skleros**
- rifampicin, för behandling av tuberkulos och andra **bakterieinfektioner**
- fenytoin och fenobarbital, för behandling av **epilepsi**
- oxkarbamazepin och karbamazepin, för behandling av **epilepsi** eller **bipolär sjukdom**
- **johannesört** (*Hypericum perforatum*), ett växtbaserat läkemedel mot **lätt nedstämdhet och lindrig oro**.

→ **Tala om för din läkare eller apotekspersonal** om du tar något av dessa läkemedel. Läkaren kanske bestämmer att dosen måste ändras eller att du behöver gå på fler kontroller.

#### **Graviditet**

Om du är gravid, blir gravid eller planerar att skaffa barn:

→ **Tala med din läkare** om riskerna och nyttan av att ta Dovato.

Intag av Dovato vid tidpunkten för befruktning eller under de första sex graviditetsveckorna kan öka risken för en missbildning som kallas neuralrörsdefekter, t.ex. spina bifida (ryggmärgsbråck).

Om du kan bli gravid medan du tar Dovato:

→ **Tala med din läkare** och diskutera huruvida du behöver använda preventivmedel, exempelvis kondom eller p-piller.

Tala omedelbart med läkare om du blir gravid eller planerar att bli gravid. Läkaren kommer att gå igenom din behandling. Sluta inte ta Dovato utan att rådfråga läkare, eftersom detta kan skada dig och fostret.

### **Amning**

Amning **rekommenderas inte** för kvinnor som lever med hiv eftersom hiv-infektion kan överföras till barnet via bröstmjölken.

En liten mängd av innehållsämnen i Dovato kan också passera över till bröstmjölken.

Om du ammar eller funderar på att börja amma **ska du diskutera detta med din läkare så snart som möjligt.**

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Dovato kan göra dig yr och ha andra biverkningar som minskar din uppmärksamhet.

→ Kör inte fordon och använd inte maskiner om du inte är säker på att läkemedlet inte påverkar dig på det sättet.

### **Dovato innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du tar Dovato**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

- Rekommenderad dos av Dovato är **en tablett dagligen.**

Svälj tablettens med lite vätska. Dovato kan tas med eller utan mat.

### **Användning för ungdomar**

Ungdomar mellan 12 och 17 år som väger minst 40 kg kan ta vuxendosen, dvs. en tablett en gång dagligen.

### **Antacida**

Antacida, som används mot matsmältningsbesvär och halsbränna, kan göra att Dovato inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

Ta inte antacida under de 6 närmaste timmarna innan du ska ta Dovato eller under minst 2 timmar efter att du tagit Dovato. Du kan ta andra syraneutraliserande läkemedel såsom ranitidin och omeprazol samtidigt som Dovato.

→ Tala med läkare för att få mer information om intag av syraneutraliserande läkemedel och Dovato.

### **Kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium**

Kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium kan göra att Dovato inte tas upp av kroppen och därför får sämre verkan.

Om du tar Dovato tillsammans med mat kan du ta kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium samtidigt som du tar Dovato. Om du inte tar Dovato tillsammans med mat ska du inte

ta kosttillskott eller multivitamin som innehåller kalcium, järn eller magnesium under de närmaste 6 timmarna innan du ska ta Dovato eller minst 2 timmar efter att du tagit Dovato.

→ Tala med läkare för att få mer information om intag av kosttillskott eller multivitaminer som innehåller kalcium, järn eller magnesium och Dovato.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Dovato**

Om du tar för många Dovato-tabletter ska du **kontakta läkare eller apotekspersonal för att få råd**. Visa dem förpackningen med Dovato om det är möjligt.

#### **Om du har glömt att ta Dovato**

Om du har glömt en dos ska du ta den så snart du kommer ihåg det. Om det är dags för nästa dos inom 4 timmar ska du dock hoppa över den dos du har missat och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan med din behandling som tidigare.

→ **Ta inte dubbel dos** för att kompensera för glömd dos.

#### **Sluta inte ta Dovato utan att prata med läkare**

Ta Dovato så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren säger åt dig att göra det. Om du slutar att ta Dovato kan det påverka din hälsa och hur framtida behandling fungerar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

**Det är därför mycket viktigt att du talar med läkare om eventuella förändringar av din hälsa.**

#### **Allergiska reaktioner**

Dovato innehåller dolutegravir. Dolutegravir kan orsaka en allvarlig allergisk reaktion, en så kallad *överkänslighetsreaktion*. Detta är en mindre vanlig reaktion (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) hos personer som tar dolutegravir. Om du får något av följande symtom:

- hudutslag
- hög temperatur (*feber*)
- brist på ork (*fatigue*)
- svullnad, ibland i ansikte och mun (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- muskel- eller ledvärk.

→ **Sök läkare omedelbart**. Läkaren kan besluta att ta prover på lever, njurar eller blod och eventuellt att du ska sluta ta Dovato.

#### **Mycket vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer:

- huvudvärk
- diarré
- illamående.

#### **Vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer:

- depression (djup sorgsenhet och mindervärdes känslor)
- hudutslag
- klåda (*pruritus*)
- kräkningar
- smärta eller besvär från magen (*buken*)
- viktuppgång
- gasbildning (*flatulens*)
- yrsel
- dåsighet

- sömnsvårigheter (*insomni*)
- onormala drömmar
- bristande energi (*fatigue*)
- håravfall
- ångest
- ledsmärta
- muskelsmärta.

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjda leverenzymvärden (*aminotransferaser*)
- ökad mängd enzymer som produceras i musklerna (*kreatinfosfokinas*).

### Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer:

- inflammation i levern (*hepatit*)
- självmordsförsök (framför allt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem)
- självmordstankar (framför allt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem)
- panikattack.

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- minskat antal celler som deltar i blodets koagulation (*trombocytopeni*)
- litet antal röda blodkroppar (*anemi*) eller litet antal vita blodkroppar (*neutropeni*).

### Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000** personer:

- leversvikt (tecken kan vara gulfärgning av huden och ögonvitorna eller onormalt mörk urin)
- svullnad, ibland i ansiktet eller munnen (*angioödem*), som orsakar andningssvårigheter
- inflammation i bukspottkörteln (*pankreatit*)
- nedbrytning av muskelvävnad
- självmord (framförallt hos patienter som tidigare haft depression eller psykiska problem).

→ **Tala omedelbart med din läkare** om du upplever psykiska problem (se även andra psykiska problem ovan).

Sällsynta biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- förhöjd halt av bilirubin (mäts för att utvärdera leverfunktionen)
- förhöjd halt av ett enzym som kallas *amylas*.

### Mycket sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 000** personer:

- laktacidosis (överskott av mjölksyra i blodet)
- domningar och stickningar i huden
- svaghetskänsla i armar och ben.

Mycket sällsynta biverkningar som kan visa sig i blodprover är:

- oförmåga hos benmärgen att bilda nya röda blodkroppar (*ren erytrocytopeni*).

### Andra eventuella biverkningar

Personer som tar kombinationspreparat mot hiv kan få andra biverkningar.

## Symtom på infektioner och inflammationer

Personer med avancerad hiv-infektion (AIDS) har ett svagt immunsystem och risken är större att de utvecklar allvarliga infektioner (opportunistiska infektioner). Sådana infektioner kan ha varit ”tysta” och inte upptäckts av det svaga immunsystemet innan behandlingen påbörjades. När behandlingen har påbörjats, blir immunsystemet starkare och kan angripa infektionerna, vilket kan orsaka symtom på infektion eller inflammation. Symtomen består vanligen av feber och några av följande:

- huvudvärk
- magknip
- andningssvårigheter.

När immunsystemet blir starkare kan det också i sällsynta fall angripa frisk kroppsvävnad (*autoimmuna sjukdomar*). Symtomen på autoimmuna sjukdomar kan utvecklas flera månader efter att du har börjat din behandling mot hiv-infektionen. Symtomen kan vara:

- hjärtklappning (snabba eller oregelbundna hjärtslag) eller darrningar
- hyperaktivitet (överdriven rastlöshet och överdrivna rörelser)
- svaghet som börjar i händer och fötter och förflyttar sig uppåt mot bålen.

**Om du får symtom på infektion** eller om du märker några av symtomen som nämns ovan:

→ **Tala omedelbart om det för din läkare.** Ta inte andra läkemedel mot infektionen utan att läkaren har rekommenderat det.

## Ledsmärter, stelhet och skelettbesvär

En del personer som tar kombinationspreparat mot hiv drabbas av *osteonekros*. Osteonekros innebär att delar av skelettvävnaden skadas permanent eftersom blodförsörjningen till skelettet minskar. Risken att drabbas av detta ökar hos personer som:

- behandlats länge med kombinationsläkemedel
- även tar antiinflammatoriska läkemedel, så kallade kortikosteroider
- dricker alkohol
- har ett mycket svagt immunsystem
- är överviktiga.

**Tecken på osteonekros är:**

- stelhet i lederna
- värk och smärta (särskilt i höfter, knän eller skuldror)
- svårigheter att röra sig.

Om du får något av dessa symtom:

→ **Tala om det för din läkare.**

## Effekter på vikt samt blodfetter och blodsocker:

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men det kan ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att ordinera tester för att hitta sådana förändringar.

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Dovato ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken eller på blisterstripsen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är dolutegravir och lamivudin. Varje filmdragerad tablett innehåller dolutegravirinatrium motsvarande 50 mg dolutegravir och 300 mg lamivudin.
- Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat, mannitol (E421), povidon (K29/32), natriumstearylfumarat, hypromellos (E464), makrogol, titandioxid (E171).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Dovato filmdragerade tabletter är ovala, bikonvexa, vita tabletter präglade med ”SV 137” på ena sidan.

De filmdragerade tabletterna finns i burkar som är förslutna med barnskyddande lock eller i barnskyddande blisterförpackningar.

#### Burkförpackning

Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter.

Det finns också multipelförpackningar med 90 filmdragerade tabletter (3 burkförpackningar med 30 filmdragerade tabletter).

#### Blisterförpackningar

Varje blisterförpackning innehåller 30 filmdragerade tabletter bestående av 4 stycken blisterkartor med 7 filmdragerade tabletter och en blisterkarta med två filmdragerade tabletter.

Det finns också multipelförpackningar med 90 filmdragerade tabletter (3 blisterförpackningar med 30 filmdragerade tabletter).

Eventuellt finns inte alla förpackningsstorlekar i ditt land.

### Innehavare av godkännande för försäljning

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

### Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**  
ViiV Healthcare srl/bv

**Lietuva**  
ViiV Healthcare BV

Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 2 953 10 34

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Frankrike**

ViiV Healthcare SAS  
Tél.: + 33 (0)1 39 17 69 69  
Infomed@viivhealthcare.com

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Irland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Nederland**

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

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40 800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589



**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

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast {månad ÅÅÅÅ}.**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<https://www.ema.europa.eu>.