

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet).

Oval, bikonveks, hvid filmovertrukket tablet på ca. 18,5 x 9,5 mm præget med "SV 137" på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Dovato er indiceret til behandling af infektion med Human Immundefekt Virus type 1 (hiv-1) hos voksne og unge over 12 år, der vejer mindst 40 kg, uden kendt eller formodet resistens over for integrasehæmmerklassen eller lamivudin (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Dovato skal ordineres af læger med erfaring i behandling af hiv-infektion.

#### Dosering

*Voksne og unge (over 12 år, som vejer mindst 40 kg).*

Den anbefalede dosis af Dovato hos voksne og unge er én 50 mg/300 mg tablet én gang dagligt.

#### *Dosisjusteringer*

Der findes et separat præparat med dolutegravir, hvor en dosisjustering er indiceret på grund af lægemiddelinteraktioner (f.eks. rifampicin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon, etravirin (uden boostede proteasehæmmere), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir, se pkt. 4.4 og 4.5). I disse tilfælde henvises lægen til det enkelte produktresumé for dolutegravir.

#### *Glemte doser*

Hvis patienten glemmer en dosis Dovato, skal patienten tage Dovato så hurtigt som muligt, forudsat at den næste dosis ikke skal tages inden for 4 timer. Hvis den næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal patienten ikke tage den glemte dosis, men blot genoptage den sædvanlige doseringsplan.

#### *Ældre*

Der er begrænsede data om anvendelse af Dovato hos patienter på 65 år og derover. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat nyrefunktion*

Anvendelse af Dovato frarådes til patienter med kreatininclearance <30 ml/min (se pkt. 5.2). Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Eksponeringen over for lamivudin er imidlertid signifikant forøget hos patienter med kreatininclearance <50 ml/min (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse A eller B). Der er ingen tilgængelige data om patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C); derfor bør Dovato anvendes med forsigtighed hos disse patienter (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning af Dovato hos børn under 12 år og hos unge, som vejer mindre end 40 kg er ikke blevet fastslået. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Dovato kan tages med eller uden mad (se pkt. 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Samtidig administration med lægemidler med smalle terapeutiske vinduer, der er substrater for organisk kationstransportør (OCT) 2, herunder men ikke begrænset til fampridin (også kendt som dalfampridin; se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Overfølsomhedsreaktioner

Der er rapporteret overfølsomhedsreaktioner over for dolutegravir, og de var karakteriseret ved udslæt, konstitutionelle fund og nogle gange organ dysfunktion, herunder alvorlige leverreaktioner. Dovato og andre mistænkte lægemidler skal omgående seponeres, hvis der udvikles tegn eller symptomer på overfølsomhedsreaktioner (herunder, men ikke begrænset til, svært udslæt eller udslæt ledsaget af et øget niveau af leverenzymmer, feber, generel utilpashed, træthed, muskel- eller ledsmerter, blærer, orale læsioner, konjunktivitis, ansigtsødem, eosinofili, angioødem). Den kliniske status, herunder niveauet af leveraminotransferaser og bilirubin, bør overvåges. Forsinket afbrydelse af behandlingen med Dovato eller andre mistænkte aktive stoffer efter indtrædelsen af overfølsomhed kan resultere i en livstruende allergisk reaktion.

#### Vægt og metaboliske parametre

Der kan ske en vægtøgning og stigning i niveauet af lipider i blodet samt glucose under antiretroviral behandling. Sådanne ændringer kan delvis være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider og vægt er der i nogle tilfælde evidens for en behandlingseffekt. Der henvises til vedtagne retningslinjer for hiv-behandling for monitorering af lipider i blodet samt glucose. Lipidforstyrrelser skal håndteres efter passende klinisk metode.

#### Leversygdom

Patienter med kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretroviral kombinationsbehandling, har øget risiko for svære og potentielt fatale leverbivirkninger. I tilfælde af samtidig antiviral behandling for hepatitis B eller C henvises også til den relevante produktinformation for de pågældende lægemidler.

Dovato indeholder lamivudin, som er aktivt mod hepatitis B. Dolutegravir mangler denne aktivitet. Monoterapi med lamivudin anses generelt ikke for tilstrækkelig behandling af hepatitis B, da risikoen for at udvikle hepatitis B-resistens er høj. Hvis Dovato bruges til patienter, der samtidig er inficeret med hepatitis B, er der derfor almindeligvis behov for yderligere et antiviralt lægemiddel. Der henvises til retningslinjer for behandling.

Hvis Dovato seponeres hos patienter, der samtidig er inficeret med hepatitis B, anbefales regelmæssig monitorering af både leverfunktionstests og markører for HBV-replikation, da seponering af lamivudin kan medføre akut eksacerbation af hepatitis.

Patienter, der i forvejen har leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, oplever en øget frekvens af problemer med leverfunktionen under antiretroviral kombinationsbehandling, og disse patienter skal monitoreres i henhold til standardpraksis. Hvis der er evidens for forværret leversygdom hos sådanne patienter, skal det overvejes at afbryde eller seponere behandlingen.

### Immunreaktiveringssyndrom

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler omfatter *Cytomegalovirus* retinitis, generaliserede og/eller fokale mykobakterielle infektioner og *Pneumocystis jirovecii*-pneumoni (ofte kaldet PCP). Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes, og behandling påbegyndes efter behov. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreakivering. Tiden til udbrud er imidlertid mere variabel, og disse hændelser kan ske mange måneder efter initiering af behandling.

Der blev observeret forhøjede leverparametre, som var i overensstemmelse med immunrekonstitutionssyndrom, hos nogle patienter med co-infektion med hepatitis B og/eller hepatitis C i begyndelsen af dolutegravirbehandlingen. Det anbefales at monitorere leverparametre hos patienter, der er co-inficerede med hepatitis B- og/eller C. (Se "Leversygdom" tidligere i dette afsnit, og se også pkt. 4.8).

### Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid- og nukleotidanaloger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt, hovedsageligt i forbindelse med behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Disse bivirkninger har ofte været forbigående. Der er i sjældne tilfælde rapporteret nogle sent forekommende neurologiske forstyrrelser (hypertoni, kramper, abnorm adfærd). Om sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er på nuværende tidspunkt ikke kendt. Disse fund bør overvejes hos alle børn, der har været eksponeret for nukleosid- og nukleotidanaloger *in utero*, som har svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger om at anvende antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal hiv-overførsel.

### Osteonekrose

Selvom ætiologien anses for at være multifaktoriel (herunder kortikosteroidforbrug, bisphosphonater, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere BMI), er der rapporteret tilfælde af osteonekrose hos patienter med fremskreden hiv-sygdom og/eller langvarig eksponering for CART. Patienterne bør rådes til at søge lægehjælp, hvis de oplever ømme og smertende led, stive led eller bevægelsesbesvær.

### Opportunistiske infektioner

Patienterne bør informeres om, at dolutegravir, lamivudin eller en hvilken som helst anden antiretroviral behandling ikke kurerer hiv-infektion, og at de stadig kan udvikle opportunistiske infektioner og andre komplikationer fra hiv-infektion. Derfor bør patienterne holdes under tæt klinisk overvågning af læger med erfaring i behandling af disse hiv-relaterede sygdomme.

### Administration til personer med moderat nedsat nyrefunktion

Patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Dovato, kan opleve 1,6 til 3,3 gange højere eksponering over for lamivudin (AUC) sammenlignet med patienter med kreatininclearance  $\geq 50$  ml/min. Der er ingen sikkerhedsdata fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, der sammenligner Dovato med de individuelle komponenter, hos patienter med kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min som har fået dosisjusteret lamivudin. I de oprindelige registreringsforsøg med lamivudin i kombination med zidovudin, blev højere eksponeringer over for lamivudin forbundet med højere hæmatologiske toksicitetsrater (neutropeni og anæmi), selvom ophør på grund af neutropeni eller anæmi hver især forekom hos  $<1\%$  af personerne. Andre bivirkninger relateret til lamivudin (som gastrointestinale og hepatiske forstyrrelser) kan forekomme.

Patienter med vedvarende kreatininclearance mellem 30 og 49 ml/min, som får Dovato, bør monitoreres for bivirkninger relateret til lamivudin, særligt hæmatologisk toksicitet. Hvis der opstår ny eller forværret neutropeni eller anæmi, er en dosisjustering af lamivudin indiceret, i henhold til produktinformationen for lamivudin, som ikke kan opnås med Dovato. Der bør ophøres med Dovato og de individuelle komponenter benyttes til at sammensætte behandlingsregimet.

### Lægemeddelinteraktioner

Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved samtidig administration af rifampicin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, perikon, etravirin (uden boostede proteasehæmmere), efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir (se pkt. 4.5).

Dovato må ikke administreres sammen med polyvalente kationholdige antacida. Det anbefales, at polyvalente kationholdige antacida tages 2 timer efter eller 6 timer før Dovato (se pkt. 4.5).

Ved indtagelse sammen med mad kan Dovato og tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium, tages samtidig. Hvis Dovato administreres under fastetilstand anbefales det, at tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium, tages 2 timer efter eller 6 timer før Dovato (se pkt. 4.5).

Dolutegravir øgede koncentrationen af metformin. Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af Dovato og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol (se pkt. 4.5). Metformin elimineres renalt, og det er derfor vigtigt at monitorere nyrefunktionen ved administration sammen med Dovato. Denne kombination kan øge risikoen for laktacidose hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (stadie 3a kreatininclearance 45-59 ml/min), og forsigtighed anbefales. Reduktion i metformindosis bør kraftigt overvejes.

Kombinationen af Dovato og cladribin frarådes (se pkt. 4.5).

Dovato må ikke tages sammen med noget andet lægemiddel, der indeholder dolutegravir, lamivudin eller emtricitabin, undtagen når dosisjustering af dolutegravir er indiceret på grund af lægemiddelinteraktioner (se pkt. 4.5).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med Dovato. Dovato indeholder dolutegravir og lamivudin; derfor er eventuelle identificerede interaktioner for disse individuelle aktive stoffer relevante for

Dovato. Der forventes ingen klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner mellem dolutegravir og lamivudin.

#### Effekt af andre lægemidler på farmakokinetikken af dolutegravir og lamivudin

Dolutegravir elimineres overvejende gennem metabolisering via uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1. Dolutegravir er også et substrat for UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp) og brystcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administration af Dovato og andre lægemidler, der hæmmer UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 og/eller P-gp, kan derfor øge plasmakoncentrationen af dolutegravir. Lægemidler, der inducerer disse enzymer eller transportere, kan reducere plasmakoncentrationen af dolutegravir og reducere dolutegravirs terapeutiske effekt.

Absorptionen af dolutegravir reduceres af visse metalkationholdige syreneutraliserende stoffer og tilskud (se tabel 1).

Lamivudin udskilles renalt. Aktiv renal udskillelse af lamivudin via urinen medieres via OCT2 og multilægemiddel- og toksinekstruderingstransportere (MATE1 og MATE2-K). Det er påvist, at trimethoprim (en hæmmer af disse transportere) øger plasmakoncentrationen af lamivudin, men den resulterende stigning var ikke klinisk signifikant (se tabel 1). Dolutegravir er en OCT2- og MATE1-hæmmer, men koncentrationen af lamivudin var af samme størrelsesorden med eller uden samtidig administration af dolutegravir i et krydsstudie, hvilket indikerer, at dolutegravir ikke har nogen relevant effekt på eksponeringen for lamivudin *in vivo*. Lamivudin er også et substrat for den hepatiske optagstransporter OCT1. Da hepatisk udskillelse spiller en mindre rolle i clearance af lamivudin, er det usandsynligt, at lægemiddelinteraktioner, der skyldes hæmning af OCT1, har nogen klinisk signifikans.

Selvom lamivudin er et substrat for BCRP og P-gp *in vitro* på grund af den høje absolutte biotilgængelighed (se pkt. 5.2), er det usandsynligt, at hæmmere af disse efflux-transportere kan medføre en klinisk relevant påvirkning af lamivudinkoncentrationen.

#### Effekt af dolutegravir og lamivudin på farmakokinetikken af andre lægemidler

*In vivo* havde dolutegravir ingen effekt på midazolam, en CYP3A4-probe. På baggrund af *in vivo*- og/eller *in vitro*-data forventes dolutegravir ikke at påvirke farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for vigtige enzymer eller transportere, som f.eks. CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (se pkt. 5.2 for yderligere oplysninger).

*In vitro* hæmmede dolutegravir de renale transportere OCT2 og MATE1. *In vivo* blev et 10-14 % fald i kreatininclearancen (sekretionsfraktion afhænger af OCT2- og MATE-1-transport) observeret hos patienterne. *In vivo* kan dolutegravir øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, for hvilke udskillelsen afhænger af OCT2 og/eller MATE1 (f.eks. fampridin (også kendt som dalfampridin), metformin) (se tabel 1 og pkt. 4.3).

*In vitro* hæmmede dolutegravir de renale organiske anion-optagelsestransportere (OAT)1 og OAT3. Baseret på manglende effekt på *in vivo*-farmakokinetikken af OAT-substratet tenofovir, er *in vivo*-hæmning af OAT1 usandsynlig. Hæmning af OAT3 er ikke undersøgt *in vivo*. Dolutegravir kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, hvis udskillelse er afhængig af OAT3.

*In vitro* var lamivudin en hæmmer af OCT1 og OCT2; de kliniske konsekvenser er ikke kendte.

Påviste og teoretiske interaktioner med udvalgte antiretrovirale lægemidler og ikke-antiretrovirale lægemidler er anført i tabel 1.

#### Interaktionstabel

Interaktioner mellem dolutegravir, lamivudin og samtidigt administrerede lægemidler er anført i tabel 1 (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", arealet under

koncentrations-tids-kurven som "AUC", den observerede maksimumskoncentration som " $C_{\max}$ " og koncentration ved slutningen af doseringsintervallet som " $C_{\tau}$ "). Tabellen skal ikke anses for udtømmende, men repræsentativ for de undersøgte klasser.

**Tabel 1: Lægemedelinteraktioner**

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<b>Antiretrovirale lægemidler</b>		
<i>Non-nukleosid revers transkriptasehæmmere</i>		
Etravirin uden boostede proteasehæmmere/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % $C_{\max}$ ↓ 52 % $C_{\tau}$ ↓ 88 %  Etravirin ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Etravirin uden boostede proteasehæmmere reducerede plasmakoncentrationen af dolutegravir. Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt for patienter, der tager etravirin uden boostede proteasehæmmere. Da Dovato er en fastdosistablet, skal der administreres yderligere en 50 mg dolutegravir-tablet ca. 12 timer efter Dovato i hele den periode, hvor der samtidig gives etravirin uden boostede proteasehæmmere (der findes en separat formulering af dolutegravir til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % $C_{\max}$ ↑ 7 % $C_{\tau}$ ↑ 28 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Darunavir+ritonavir+etravirin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % $C_{\max}$ ↓ 12 % $C_{\tau}$ ↓ 36 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % $C_{\max}$ ↓ 39 % $C_{\tau}$ ↓ 75 %  Efavirenz ↔ (historiske kontroller) (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved samtidig administration af efavirenz. Da Dovato er en fastdosistablet, skal der administreres yderligere en 50 mg dolutegravir-tablet ca. 12 timer efter Dovato i hele den periode, hvor der samtidig gives efavirenz (der findes en separat formulering af dolutegravir til

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
		denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt; et lignende fald i eksponering som set med efavirenz forventes pga. induktion)	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved samtidig administration af nevirapin. Da Dovato er en fastdosistablet, skal der administreres yderligere en 50 mg dolutegravir-tablet ca. 12 timer efter Dovato i hele den periode, hvor der samtidig gives nevirapin (der findes en separat formulering af dolutegravir til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Rilpivirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Nukleosid revers transkriptasehæmmere (NRTI'er)</i>		
Tenofoviridisproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Tenofovir ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig, når Dovato kombineres med tenofovir, didanosin, stavudin eller zidovudin.
Emtricitabin, didanosin, stavudin, tenofovirafenamid, zidovudin	Interaktion ikke undersøgt	Dovato frarådes i kombination med produkter, der indeholder emtricitabin, da både lamivudin (i Dovato) og emtricitabin er cytidinanaloger (dvs. risiko for intracellulære interaktioner), se pkt. 4.4.
<i>Proteasehæmmere</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  Atazanavir ↔ (historiske kontroller) (hæmning af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Atazanavir+ ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  Atazanavir ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.



Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	Ritonavir ↔	
Tipranavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved samtidig administration af tipranavir/ritonavir. Da Dovato er en fastdosistablet, skal der administreres yderligere en 50 mg dolutegravir-tablet ca. 12 timer efter Dovato i hele den periode, hvor der samtidig gives tipranavir/ritonavir (der findes en separat formulering af dolutegravir til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Fosamprenavir/ritonavir reducerer koncentrationen af dolutegravir, men baseret på begrænsede data resulterede dette ikke i reduceret effekt i fase III-studier. Dosisjustering er ikke nødvendig.
Lopinavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Darunavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<b>Andre antivirale aktive stoffer</b>		

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Daclatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir medførte ingen klinisk relevant ændring i dolutegravirs plasmakoncentration. Dolutegravir ændrede ikke daclatasvirs plasmakoncentration. Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ledipasvir/sofosbuvir/lamivudin (med abacavir)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Sofosbuvir/velpatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Ribavirin	Interaktion ikke undersøgt.  Klinisk signifikant interaktion usandsynlig.	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<b>Lægemidler mod infektioner</b>		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg én gang dagligt i 5 dage/300 mg enkeltdosis)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  Trimethoprim: AUC ↔  Sulfamethoxazol: AUC ↔  (hæmning af organiske kationtransportere)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<b>Antimykobakterielle midler</b>		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved samtidig administration af rifampicin. Da Dovato er en fastdosistablet, skal der administreres yderligere en 50 mg dolutegravir-tablet ca. 12 timer efter Dovato i hele den periode, hvor der samtidig gives rifampicin (der findes en separat formulering af dolutegravir til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Rifabutin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	Cτ ↓ 30 % (induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet)	
Antikonvulsiva		
Carbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % Cτ ↓ 73 %	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved samtidig administration af disse metaboliske inducere. Da Dovato er en fastdosistablet, skal der administreres yderligere en 50 mg dolutegravir-tablet ca. 12 timer efter Dovato i hele den periode, hvor disse metaboliske inducere samtidig gives (der findes en separat formulering af dolutegravir til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).
Phenobarbital/dolutegravir Phenytoin/dolutegravir Oxcarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt; fald er forventet pga. induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymet, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes).	
Antihistaminer (histamin H2-receptorantagonister)		
Ranitidin	Interaktion ikke undersøgt.  Klinisk signifikant interaktion usandsynlig.	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Cimetidin	Interaktion ikke undersøgt.  Klinisk signifikant interaktion usandsynlig.	Dosisjustering er ikke nødvendig.
Cytotoksiske lægemidler		
Cladribin/lamivudin	Interaktion ikke undersøgt.  <i>In vitro</i> hæmmer lamivudin den intracellulære fosforylering af cladribin, hvilket kan medføre en potentiel risiko for manglende effekt af cladribin, hvis kombinationen anvendes klinisk. Nogle kliniske fund understøtter	Samtidig brug af Dovato og cladribin frarådes (se pkt. 4.4).

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
	også en mulig interaktion mellem lamivudin og cladribin.	
<b>Diverse</b>		
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitolopløsning (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	Enkelt dosis med lamivudin oral opløsning 300 mg. Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Undgå kronisk samtidig administration af Dovato og lægemidler, der indeholder sorbitol eller andre osmotisk virkende polyalkoholer eller monosakkaridalkoholer (f.eks. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Overvej hyppigere monitorering af hiv-1-viral belastning, når kronisk samtidig administration ikke kan undgås.
<i>Kaliumkanalblokkere</i>		
Fampridin (også kendt som dalfampridin)/dolutegravir	Fampridin ↑	Samtidig administration af dolutegravir har potentialet til at forårsage anfald på grund af øget plasmakoncentration af fampridin via hæmning af OCT2-transportør; samtidig administration er ikke undersøgt. Samtidig indgivelse af fampridin og Dovato er kontraindiceret (se pk.t 4.3).
<i>Antacida og tilskud</i>		
Magnesium/aluminiumholdige antacida/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	Magnesium-/aluminiumholdige antacida skal tages tidsforskuet fra administrationen af Dovato (mindst 2 timer efter eller 6 timer før).
Calciumtilskud/dolutegravir (fastetilstand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	Ved indtagelse sammen med mad kan Dovato og tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium, tages samtidig. Hvis Dovato indtages i fastende tilstand, skal sådanne tilskud tages mindst 2 timer efter eller 6 timer før indtagelse af Dovato.  De angivne reduktioner i dolutegravir-eksponeringen blev observeret ved indtagelse af dolutegravir og disse tilskud
Jerntilskud/dolutegravir (fastetilstand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middelændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
Multivitaminer (indeholdende calcium, jern og magnesium)/dolutegravir (fastetilstand)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Kompleksbinding til polyvalente ioner)	under fastede forhold. Ikke fastende blev ændringerne i eksponering efter indtagelse sammen med calcium eller jerntilskud ændret ved fødevareeffekten, hvilket resulterede i en eksponering svarende til den, der blev opnået med dolutegravir indgivet i fastende tilstand.
<i>Protonpump hæmmere</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Dosisjustering er ikke nødvendig.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ved samtidig administration af dolutegravir 50 mg QD (en gang dagligt): Metformin AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % Ved samtidig administration af dolutegravir 50 mg BID (2 gange dagligt): Metformin AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Justering af metformindosis bør overvejes ved opstart eller ophør af samtidig administration af Dovato og metformin for at opretholde glykæmisk kontrol. Justering af metformindosis bør overvejes ved samtidig administration af Dovato hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion pga. øget risiko for laktacidose som følge af den øgede metforminkoncentration (se pkt. 4.4).
<i>Naturpræparater</i>		
Perikon/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ikke undersøgt; fald er forventet pga. induktion af UGT1A1- og CYP3A-enzymen, en lignende reduktion i eksponering som observeret for carbamazepin forventes).	Den anbefalede dosis af dolutegravir er 50 mg to gange dagligt ved samtidig administration af perikon. Da Dovato er en fastdosistablet, skal der administreres yderligere en 50 mg dolutegravir-tablet ca. 12 timer efter Dovato i hele den periode, hvor der samtidig gives perikon (der findes en separat formulering af dolutegravir til denne dosisjustering, se pkt. 4.2).

Lægemidler efter terapeutiske områder	Interaktion geometrisk middellændring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administration
<i>Orale kontraceptiva</i>		
Ethinylestradiol (EE) og norgestromin (NGMN)/dolutegravir	Effekt af dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 %  Effekt af dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Dolutegravir havde ingen farmakodynamisk virkning på luteiniseringshormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH) og progesteron. Det er ikke nødvendigt at justere dosis af orale kontraceptiva, når disse administreres sammen med Dovato.

### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Dovato kan anvendes under graviditet, hvis det er klinisk nødvendigt.

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet forbundet med dolutegravir. En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 eksponerede) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet forbundet med lamivudin.

Der er ingen eller begrænset mængde data (mindre end 300 eksponerede) fra brugen af denne dobbelt kombination under graviditet.

Sikkerhed og virkning af et dobbelt regime med dolutegravir + lamivudine er ikke undersøgt under graviditet.

To store overvågningsstudier af fødselsudfald (mere end 14.000 graviditeter) i Botswana (Tsepamo) og Eswatini og andre kilder indikerer ikke en øget risiko for neuralrørsdefekter efter eksponering for dolutegravir.

Forekomsten af neuralrørsdefekter i den generelle befolkning varierer fra 0,5-1 tilfælde pr. 1.000 levendefødte (0,05-0,1 %).

Data fra Tsepamo-studiet viser ingen signifikant forskel i prævalensen af neuralrørsdefekter (0,11 %) hos spædbørn, hvis mødre tog dolutegravir ved undfangelsen (mere end 9.400 eksponeringer) sammenlignet med dem, der tog ikke-dolutegravir-holdige antiretrovirale regimer ved undfangelsen (0,11 %) , eller sammenlignet med kvinder uden hiv (0,07 %).

Data fra Eswatini-studiet viser den samme prævalens af neuralrørsdefekter (0,08 %) hos spædbørn, hvis mødre tog dolutegravir ved undfangelsen (mere end 4.800 eksponeringer), som spædbørn til kvinder uden hiv (0,08 %).

Data analyseret fra *the Antiretroviral Pregnancy Registry* (APR) på mere end 1.000 graviditeter med dolutegravirbehandling i første trimester og mere end 1.000 graviditeter med lamivudinbehandling i første trimester indikerer ikke en øget risiko for større fødselsdefekter med hverken dolutegravir eller

lamivudin sammenlignet med baggrundshyppigheden eller kvinder med hiv. Der er ingen eller begrænset mængde APR-data (mindre end 300 eksponeringer i første trimester) fra brugen af dolutegravir + lamivudin til gravide kvinder.

I reproduktionstoksiske dyreforsøg med dolutegravir, blev der ikke identificeret nogen negative udviklingsresultater, inklusive neuralrørsdefekter (se pkt. 5.3).

Dolutegravir krydser placenta hos mennesker. Hos gravide kvinder med hiv, var den mediane føtale navlestrengskoncentration af dolutegravir omtrent 1,3 gange større sammenlignet med den materielle perifere plasmakoncentration.

Der er utilstrækkelig information om virkningen af dolutegravir på nyfødte.

Dyreforsøg med lamivudin viste en stigning i tidlige embryonale dødsfald hos kaniner, men ikke hos rotter (se pkt. 5.3).

Dyreforsøg viste, at lamivudin kan hæmme cellulær dna-replikation (se pkt. 5.3). Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

#### *Mitokondriel dysfunktion*

Det er påvist *in vitro* og *in vivo*, at nukleosid- og nukleotidanaloger i forskellig udstrækning forårsager mitokondrieskader. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos hiv-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnalt (se pkt. 4.4).

#### Amning

Dolutegravir udskilles i human mælk i små mængder (en dolutegravir koncentration: brystmælk til maternel plasma ratio på 0,033 (median) er blevet påvist). Der er ikke tilstrækkelig data om virkningen af dolutegravir hos nyfødte/spædbørn.

Baseret på mere end 200 moder/barn-par behandlet for hiv er serumkoncentrationen af lamivudin hos ammede børn, hvis mor er behandlet for hiv, meget lav (<4 % af moderens serumkoncentration) og falder progressivt til et ikke-detekterbart niveau, når de ammede spædbørn når en alder på 24 uger. Der foreligger ingen data om sikkerheden af lamivudin ved administration til spædbørn under 3 måneder.

Det anbefales, at hiv-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn, så overførsel af hiv undgås.

#### Fertilitet

Der foreligger ingen data om dolutegravirs eller lamivudins indvirkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder. Dyreforsøg viser ingen effekt af dolutegravir eller lamivudin på fertiliteten hos mænd eller kvinder (se pkt. 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Dovato påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal informeres om, at der er rapporteret svimmelhed og døsighed under behandling med dolutegravir. Der skal tages hensyn til patientens kliniske status og Dovatos bivirkningsprofil ved vurdering af patientens evne til at føre motorkøretøjer og betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af sikkerhedsprofilen

De hyppigste bivirkninger er hovedpine (3 %), diarré (2 %), kvalme (2 %) og insomni (2 %).

De sværeste bivirkninger, som er rapporteret med dolutegravir, var en overfølsomhedsreaktion, som omfattede udslæt og svære leverpåvirkninger (se pkt. 4.4).

### Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkninger i kliniske studier og efter markedsføringen er anført i tabel 2 efter kropssystem, organklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

**Tabel 2: Liste over bivirkninger ved Dovato i tabelform baseret på klinisk studie og erfaringen med Dovato og dets enkelte komponenter efter markedsføringen**

Hyppighed	Bivirkning
<i>Blod og lymfesystem:</i>	
Ikke almindelig:	neutropeni, anæmi, trombocytopeni
Meget sjælden:	pure red cell-aplasi
<i>Immunsystemet:</i>	
Ikke almindelig:	overfølsomhed (se pkt. 4.4), immunrekonstitutionssyndrom (se pkt. 4.4)
<i>Metabolisme og ernæring:</i>	
Meget sjælden:	laktacidose
<i>Psykiske forstyrrelser:</i>	
Almindelig:	depression, angst, insomni, unormale drømme
Ikke almindelig:	selvmordstanker*, selvmordsforsøg*, panikanfald  *særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen.
Sjælden:	fuldført selvmord*  *særligt hos patienter med depression eller psykisk sygdom i anamnesen.
<i>Nervesystemet:</i>	
Meget almindelig:	hovedpine
Almindelig:	svimmelhed, døsighed
Meget sjælden:	perifer neuropati, paræstesi
<i>Mave-tarm-kanalen:</i>	
Meget almindelig:	kvalme, diarré
Almindelig:	opkastning, flatulens, abdominalsmerter/-ubehag
Sjælden:	pancreatitis
<i>Lever og galdeveje:</i>	
Almindelig:	forhøjet niveau af alaninaminotransferase (ALAT) og/eller aspartataminotransferase (ASAT)
Ikke almindelig:	hepatitis
Sjælden:	akut leversvigt <sup>1</sup> , øget bilirubin <sup>2</sup>
<i>Hud og subkutane væv:</i>	
Almindelig:	udslæt, pruritus, alopeci
Sjælden:	angioødem
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv:</i>	
Almindelig:	artralgi, muskelsygdomme (inklusive myalgi)
Sjælden:	rabdomyolyse



Hyppighed	Bivirkning
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet:</i>	
Almindelig:	træthed
<i>Undersøgelser:</i>	
Almindelig:	forhøjet niveau af kreatininfosfokinase (CPK), vægtøgning
Sjælden:	forhøjet niveau af amylase
<sup>1</sup> Denne bivirkning blev identificeret ved overvågning af dolutegravir i kombination med andre antiretrovirale lægemidler efter markedsføring. Hyppighedskategorien Sjælden blev estimeret på baggrund af rapporter efter markedsføring.	
<sup>2</sup> I kombination med øget transaminase.	

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Ændringer i biokemiske laboratorieparametre*

Dolutegravir er blevet forbundet med en stigning i serumkreatinin, der opstod i den første behandlingsuge, når det blev administreret sammen med andre antiretrovirale lægemidler. Niveautet af serumkreatinin steg i løbet af de første fire uger af behandlingen med dolutegravir plus lamivudin, og det forblev stabilt igennem 48 uger. I de sammenlagte GEMINI-studier blev der observeret en gennemsnitlig ændring i forhold til baseline på 10,3 µmol/l (interval -36,3 µmol/l til 55,7 µmol/l) efter 48 ugers behandling. Disse ændringer er forbundet med den hæmmende effekt af dolutegravir på renal-tubulære transportere af kreatinin. Ændringerne anses ikke for at være klinisk relevante og afspejler ikke en ændring i den glomerulære filtreringshastighed.

#### *Co-infektion med hepatitis B eller C*

I fase III-studierne for dolutegravir som enkeltstof var det tilladt for patienter med co-infektion med hepatitis B og/eller C at deltage, såfremt baseline leverparametertests ikke overskred 5 gange den øvre grænse for normal (ULN). Samlet set var sikkerhedsprofilen for patienter med co-infektion med hepatitis B og/eller C magen til den, der blev observeret hos patienter uden co-infektion med hepatitis B eller C, selvom frekvensen af unormal ASAT- og ALAT-værdier var højere i undergruppen med co-infektion med hepatitis B og/eller C for alle behandlingsgrupper. Der blev observeret forhøjede leverparametre, som var i overensstemmelse med immunrekonstitutionssyndrom, hos nogle personer med co-infektion med hepatitis B og/eller hepatitis C i begyndelsen af dolutegravirbehandlingen, særligt hos dem, hvis anti-hepatitis B-behandling blev seponeret (se pkt. 4.4).

#### *Metaboliske parametre*

Vægten og niveauet af lipider i blodet samt glucose kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

#### *Osteonekrose*

Der er rapporteret tilfælde af osteonekrose, særligt hos patienter med alment kendte risikofaktorer, fremskreden hiv-sygdom eller langvarig eksponering for CART. Hyppigheden af dette kendes ikke (se pkt. 4.4).

#### *Immunresponssyndrom*

Hos hiv-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af antiretroviral kombinationsbehandling (CART) opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves' sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret, men den rapporterede tid til udbrud er mere variabel, og disse hændelser kan ske mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

### Pædiatrisk population

Der foreligger ingen data fra kliniske studier vedrørende effekterne af Dovato hos den pædiatriske population. De individuelle komponenter er blevet undersøgt hos unge (12 til 17 år).

På baggrund af en begrænset mængde data på enkeltkomponenten dolutegravir eller enkeltkomponenten lamivudin anvendt i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til

behandling af unge (12 til 17 år) sås ingen yderligere typer bivirkninger ud over dem, der blev set hos den voksne population.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Ingen specifikke symptomer eller tegn er blevet identificeret efter akut overdosering med dolutegravir eller lamivudin ud over de tegn og symptomer, der er anført som bivirkninger.

Der findes ingen specifik behandling mod overdosering med Dovato. I tilfælde af overdosering skal patienten have understøttende behandling og monitoreres efter behov. Da lamivudin kan elimineres ved dialyse, kan kontinuerlig hæmodialyse benyttes ved behandling af overdosering, skønt dette ikke er undersøgt. Da dolutegravir i høj grad er bundet til plasmaproteiner, er det usandsynligt, at det vil kunne elimineres signifikant ved dialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, antivirale midler til behandling af hiv-infektioner, kombinationer. ATC-kode: J05AR25

#### Virkningsmekanisme

Dolutegravir hæmmer hiv-integrase ved at binde til det aktive sted på integrase og blokere strand transfer-trinnet i integrationen af retroviral deoxyribonukleinsyre (dna), hvilket er essentielt for hiv's replikationscyklus.

Med sine aktive metabolitter 5'-triphosphater (TP) (en analog for cytidin) hæmmer lamivudin revers transkriptase af hiv-1 og hiv-2 ved at inkorporere monophosphatformen i den virale dna-kæde, hvilket resulterer i kædetmination. Lamivudintriphosphat viser signifikant mindre affinitet for værtscelle-dna-polymeraser.

#### Farmakodynamisk virkning

##### *Antiviral aktivitet i cellekultur*

Dolutegravir og lamivudin har vist sig at hæmme replikation af laboratoriestammer og kliniske isolater af hiv i en række celletyper, herunder transformerede T-cellelinjer, linjer stammende fra monocytter/makrofager og primærkulturer af aktiverede mononukleære celler fra perifert blod (PMBC'er) samt monocytter/makrofager. Den koncentration af det aktive stof, der var nødvendig for at hæmme viral replikation med 50 % ( $IC_{50}$  – halv maksimal hæmmende koncentration), varierede afhængigt af virus og værtscelletype.

Dolutegravirs  $IC_{50}$  i forskellige laboratoriestammer var ved brug af PBMC 0,5 nM og lå ved brug af MT-4-celler i intervallet 0,7-2 nM. Der blev set tilsvarende  $IC_{50}$ -værdier for kliniske isolater uden nogen større forskel mellem undertyperne; i et panel på 24 hiv-1-isolater af clade A, B, C, D, E, F og G og gruppe O var den gennemsnitlige  $IC_{50}$ -værdi 0,2 nM (interval 0,02-2,14). Den gennemsnitlige  $IC_{50}$ -værdi for 3 hiv-2-isolater var 0,18 nM (interval 0,09-0,61).

Median eller middel  $IC_{50}$ -værdierne for lamivudin mod laboriestammer af hiv-1 varierede fra 0,007 til 2,3  $\mu M$ . Middel  $IC_{50}$  mod laboriestammer af hiv-2 (LAV2 og EHO) varierede fra 0,16 til 0,51  $\mu M$  for lamivudin.  $IC_{50}$ -værdierne af lamivudin mod hiv-1-undertyper (A-G) varierede fra 0,001 til 0,170  $\mu M$  mod Gruppe O fra 0,030 til 0,160  $\mu M$  og mod hiv-2-isolater fra 0,002 til 0,120  $\mu M$  i mononukleære celler fra perifert blod.

Hiv-1-isolater (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12 og undertype C eller CRF\_AC, n=13) fra 37 ubehandlede patienter i Afrika og Asien var følsomme over for lamivudin ( $IC_{50}$  gange ændring <3,0). Gruppe O-isolater fra antiviralt naive patienter testet for lamivudin-aktivitet var meget følsomme.

#### *Virkning af humant serum*

I 100 % humant serum var den gennemsnitlige ændring i dolutegravirs aktivitet en faktor 75, hvilket resulterede i en proteinjusteret  $IC_{90}$ -værdi på 0,064  $\mu g/ml$ . Lamivudin udviser lineær farmakokinetik over det terapeutiske dosisinterval og udviser lav plasmaproteinbinding (under 36 %).

#### Resistens

Dovato er indiceret i fravær af dokumenteret eller mistænkt resistens over for integrasehæmmerklassen og over for lamivudin (se pkt. 4.1). For information omkring in vitro-resistens og krydsresistens over for andre stoffer i integrase- og NRTI-klassen henvises til produktresuméerne for dolutegravir og lamivudin.

Ingen af de 12 personer i dolutegravir plus lamivudin-gruppen eller de 9 personer i dolutegravir plus tenofovirdisoproxil/emtricitabin FDC-gruppen, der opfyldte de virologiske seponeringskriterier til og med uge 144 i studierne GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543), havde behandlingsrelateret resistens over for integrasehæmmer- eller NRTI-klassen.

Hos tidligere ubehandlede patienter, som fik dolutegravir + 2 NRTI'er i fase IIb og fase III, blev der ikke set udvikling af resistens over for integrasehæmmerklassen eller over for NRTI-klassen (n = 1118 opfølgning på 48-96 uger).

#### Effekt på elektrokardiogram

Der sås ingen relevante effekter af dolutegravir på QTc-intervallet ved behandling med cirka 3 gange højere dosis end den kliniske dosis. Der blev ikke udført et lignende studie med lamivudin.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Antiretrovirale naive personer*

Virkningen af Dovato understøttes af data fra 2 identiske 148-ugers randomiserede, dobbeltblindede, non-inferiore, kontrollerede fase III-multicenterstudier med parallelle grupper, GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543). I alt 1.433 hiv-1-inficerede voksne personer, som ikke tidligere havde fået antiretroviral behandling, blev behandlet i studierne. Personerne indgik med plasma hiv-1 RNA ved screening på 1.000 c/ml til  $\leq 500.000$  c/ml. Personerne blev randomiseret til et regimen med to lægemidler bestående af dolutegravir 50 mg plus lamivudin 300 mg én gang dagligt eller dolutegravir 50 mg plus tenofovirdisoproxil/emtricitabin 245/200 mg én gang dagligt. Det primære effektendepunkt for hvert GEMINI-studie var andelen af personer med hiv-1-RNA <50 kopier/ml i plasma ved uge 48 (snapshot-algoritme for ITT-E-populationen). Dobbeltblindet behandling fortsatte op til uge 96, efterfulgt af åben behandling op til uge 148.

Ved baseline i den sammenlagte analyse var medianalderen på personerne 33 år, 15 % var kvinder, 69 % var hvide, 9 % var i CDC stadie 3 (aids), 20 % havde hiv-1-RNA >100.000 kopier/ml, og 8 % havde CD4+-celletal under 200 celler pr.  $mm^3$ ; disse karakteristika var de samme i studier og behandlingsarme.

I den primære analyse af uge 48 var dolutegravir plus lamivudin non-inferior til dolutegravir plus tenofoviridisoproxil/emtricitabin FDC i studierne GEMINI-1 og GEMINI-2. Dette blev understøttet af den sammenlagte analyse, se tabel 3.

**Tabel 3 Virologiske resultater af randomiserede behandlinger af GEMINI i uge 48 (snapshot-algoritme)**

	Sammenlagte data* fra GEMINI-1 og GEMINI-2	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopier/ml</b>	91 %	93 %
<b>Behandlingsforskel<sup>†</sup> (95 % konfidensintervaller)</b>	-1,7 (-4,4, 1,1)	
<b>Manglende virologisk respons</b>	3 %	2 %
<u>Årsager</u>		
Data i vindue og ≥50 kopier/ml	1 %	<1 %
Seponeret pga. manglende effekt	<1 %	<1 %
Seponeret af andre årsager og ≥50 kopier/ml	<1 %	<1 %
Ændring i ART	<1 %	<1 %
<b>Ingen virologiske data i uge 48-vinduet</b>	6 %	5 %
<u>Årsager</u>		
Trukket ud af studiet pga. bivirkning eller dødsfald	1 %	2 %
Trukket ud af studiet af andre årsager	4 %	3 %
Manglende data i vinduets forløb, men fortsatte i studiet	<1 %	0 %
<b>Hiv-1-RNA &lt;50 kopier/ml fordelt efter kovariater ved baseline</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Viral belastning i plasma ved baseline (kopier/ml)</b>		
≤100.000	526/576 (91 %)	531/564 (94 %)
>100.000	129/140 (92 %)	138/153 (90 %)
<b>Baseline-CD4+ (celler/mm<sup>3</sup>)</b>		
≤200	50/63 (79 %)	51/55 (93 %)
>200	605/653 (93 %)	618/662 (93 %)
<b>Hiv-1 undertyper</b>		
B	424/467 (91 %)	452/488 (93 %)
A	84/86 (98 %)	74/78 (95 %)
Andre	147/163 (90 %)	143/151 (95 %)
<b>Køn</b>		
Mand	555/603 (92 %)	580/619 (94 %)
Kvinde	100/113 (88 %)	89/98 (91 %)
<b>Race</b>		
Hvid	451/484 (93 %)	473/499 (95 %)
Afroamerikansk/afrikansk oprindelse/andre	204/232 (88 %)	196/218 (90 %)

\* Resultaterne af den sammenlagte analyse er i overensstemmelse med de individuelle studier, hvori det primære endepunkt (proportionsforskel <50 kopier/ml plasma hiv-1-RNA i uge 48 baseret på snapshot-algoritmen for dolutegravir plus lamivudin versus dolutegravir plus tenofoviridisoproxil/emtricitabin FDC) blev opfyldt. Den justerede forskel var -2,6 (95 % CI: -6,7; 1,5) for GEMINI-1 og -0,7 (95 % CI: -4,3; 2,9) for GEMINI-2 med en præspecificeret non-inferioritetsmargen på 10 %.

† Baseret på CMH-stratificeret analyse med justering for følgende stratificeringsfaktorer ved baseline: Plasma hiv-1-RNA (≤100.000 c/ml vs. >100.000 c/ml) og CD4+-celletal (≤200 celler/mm<sup>3</sup> vs. >200 celler/mm<sup>3</sup>). Sammenlagt analyse blev også stratificeret efter studie. Vurderet med en non-inferioritetsmargen på 10 %.

N = Antal personer i hver behandlingsgruppe.

Ved 96 uger og 144 uger i GEMINI-studierne var den nedre grænse for 95 % konfidensintervallet for den justerede behandlingsforskel for andelen af forsøgspersoner med hiv-1 RNA <50 kopier/ml

(snapshot) større end non-inferioritetsmargenen på -10 % for de individuelle studier såvel som for den samlede analyse, se tabel 4.

**Tabel 4 Virologiske resultater af randomiseret behandling af GEMINI ved uge 96 og 144 (snapshot-algoritme)**

	Sammenlagte data* fra GEMINI-1 og GEMINI-2			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Uge 96		Uge 144	
<b>hiv-1 RNA &lt;50 kopier/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Behandlingsforskel†</b> (95 % konfidensintervaller)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Manglende virologisk respons</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Årsager</u>				
Data i vindue, ≥50 kopier/ml	<1 %	<1 %	<1 %	<1 %
Seponeret pga. manglende effekt	1 %	<1 %	1 %	<1 %
Seponeret af andre årsager, ≥50 kopier/ml	<1 %	<1 %	<1 %	2 %
Ændring i ART	<1 %	<1 %	<1 %	<1 %
<b>Ingen virologisk data ved uge 96/uge 144 vinduet</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Årsager</u>				
Trukket ud af studiet pga. bivirkninger eller dødsfald	3 %	3 %	4 %	4 %
Trukket ud af studiet af andre årsager	8 %	5 %	11 %	9 %
Manglende opfølgning	3 %	1 %	3 %	3 %
Trak samtykke tilbage	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokolafvigelse	1 %	1 %	2 %	1 %
Lægens beslutning	1 %	<1 %	2 %	1 %
Manglende data i vinduets forløb, men fortsatte i studiet	0 %	<1 %	<1 %	<1 %

\* Resultaterne af den sammenlagte analyse er i overensstemmelse med de individuelle studier.

† Baseret på CMH-stratificeret analyse med justering for følgende stratificeringsfaktorer ved baseline: Plasma hiv-1 RNA (≤100.000 c/ml vs. >100.000 c/ml) og CD4+ celletal (≤200 celler/mm<sup>3</sup> vs. >200 celler/mm<sup>3</sup>). Sammenlagt analyse blev også stratificeret efter studie. Vurderet med en non-inferioritetsmargen på 10 %. N = Antal personer i hver behandlingsgruppe.

Den gennemsnitlige stigning i CD4+ T-celletal til og med uge 144 var 302 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus lamivudin-armen og 300 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin-armen.

#### *Virologisk supprimerede patienter*

Virkningen af dolutegravir plus lamivudin hos virologisk supprimerede patienter understøttes af data fra et randomiseret og ublindet forsøg (TANGO [204862]). I alt 741 hiv-1-inficerede voksne patienter, uden tidligere påvist resistens mod NRTI- eller integraseinhibitorklassen (INSTI) og som var stabilt supprimerede i et tenofovir alafenamid-baseret regime (TBR), indgik i studiet. Patienterne blev randomiseret i et 1:1 forhold til enten at skifte til behandling med dolutegravir plus lamivudin FDC eller fortsætte med TBR i op til 200 uger. Randomiseringen blev stratificeret i henhold til *baseline* tredje stof (proteaseinhibitor [PI], INSTI eller non-nukleosid revers transkriptasehæmmere [NNRTI]). Det primære effekt-endepunkt var andelen af patienter med hiv-1 RNA ≥50 c/ml i plasma (manglende virologisk respons) ifølge FDA's Snapshot analyse i uge 48 (justeret for randomiserings-stratificeringsfaktor).

Ved *baseline* var medianalderen for patienterne 39 år, 8 % var kvinder og 21 % ikke-hvide, 5 % havde CDC klasse C (AIDS), og 98 % af patienterne havde *baseline* CD4+ celletal ≥200 celler/mm<sup>3</sup>; disse

karakteristika var ens for begge behandlingsarme. Patienterne havde været i ART i gennemsnitlig 3 år før de indgik i studiet. Omkring 80 % af patienterne var på INSTI-baseret TBR (hovedsageligt elvitegravir/c) ved *baseline*.

I den primære 48 ugers analyse, var dolutegravir/lamivudin non-inferiort til TBR, hvor <1 % af patienterne fik virologisk svigt (hiv-1 RNA  $\geq 50$  c/ml), hvilket var ens i begge behandlingsarme (tabel 5).

**Tabel 5 Virologiske data af randomiseret behandling af TANGO studiet i uge 48 (Snapshot-algoritme)**

	<b>DTG/3TC N=369</b>	<b>TBR N=372</b>
<b>hiv-1 RNA &lt;50 kopier/mL*</b>	93 %	93 %
<b>Manglende virologiske respons (<math>\geq 50</math> kopier/mL)**</b>	<1 %	<1 %
<b>Behandlingsforskel<sup>†</sup> (95 % konfidensintervaller)</b>	-0.3 (-1.2, 0.7)	
<u>Årsager til virologisk non-respons:</u>		
Data i vindue og $\geq 50$ kopier/ml	0 %	0 %
Seponeret pga. manglende effekt	0 %	<1 %
Seponeret af andre årsager og $\geq 50$ kopier/ml	<1 %	0 %
Ændring i ART	0 %	0 %
<b>Ingen virologiske data i uge 48-vinduet</b>	7 %	6 %
<u>Årsager</u>		
Trukket ud af studiet pga. bivirkning eller dødsfald	3 %	<1 %
Trukket ud af studiet af andre årsager	3 %	6 %
Manglende data i vinduets forløb, men fortsatte i studiet	0 %	<1 %

\*Baseret på en 8 % non-inferioritetsmargen, er DTG/3TC non-inferior til TBR i uge 48 i den sekundære analyse (andel af personer der opnåede <50 kopier/ml hiv-1 RNA i plasma).

\*\* Baseret på en 4 % non-inferioritetsmargen, er DTG/3TC non-inferior til TBR i uge 48 i den primære analyse (andel af personer med hiv-1 RNA  $\geq 50$  c/ml i plasma).

<sup>†</sup>Baseret på CMH-stratificeret analyse justering efter *baseline* tredje stofklasse (PI, NNRTI, INSTI).

N = Antal forsøgspersoner i hver behandlingsgruppe; TBR = tenofovir alafenamid-baseret regime.

Behandlingsresultaterne for begge behandlingsarme i uge 48 var sammenlignelige på tværs af stratificeringsfaktoren, *baseline* tredje stofklasse og på tværs af undergrupperne; alder, køn, race, *baseline* CD4+ celletal, CDC hiv-sygdomsstadie og lande. Medianændringen i CD4+ -tal fra *baseline* i uge 48 var 22,5 celler pr. mm<sup>3</sup> hos de patienter der skiftede til dolutegravir plus lamivudin og 11,0 celler pr. mm<sup>3</sup> hos patienter der forblev på TBR.

Efter 96 uger i TANGO-studiet var andelen af forsøgspersoner med hiv-1 RNA  $\geq 50$  c/ml (snapshot) henholdsvis 0,3 % og 1,1 % i dolutegravir/lamivudin og TBR grupperne. Baseret på en non-inferioritetsmargen på 4 % forblev dolutegravir/lamivudin non-inferior sammenlignet med TBR, da den øvre grænse for 95 % CI for den justerede behandlingsforskel (-2,0 %; 0,4 %) var mindre end 4 % for ITT-E-populationen.

Medianændringen i CD4+ T-celletal fra *baseline* ved uge 96 var 61 celler/mm<sup>3</sup> i dolutegravir/lamivudin-armen og 45 celler/mm<sup>3</sup> i TBR-armen.

Efter 144 uger var andelen af forsøgspersoner med hiv-1 RNA  $\geq 50$  c/ml (snapshot) henholdsvis 0,3 % og 1,3 % i dolutegravir/lamivudin- og TBR grupperne. Baseret på en non-inferiority margin på 4 % forblev dolutegravir/lamivudin non-inferior i forhold til TBR, da den øvre grænse af 95 % CI for den justerede behandlingsforskel (-2,4 %, 0,2 %) var mindre end 4 % for ITT-E-populationen.

Medianændringen fra *baseline* i CD4+ T-celletal ved uge 144 var 36 celler /mm<sup>3</sup> i dolutegravir/lamivudin-armen og 35 celler/mm i TBR-armen.

### Pædiatrisk population

Virkningen af Dovato eller kombinationen af dolutegravir plus lamivudin (som enkeltstoffer) er ikke undersøgt hos børn og unge.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Dovato i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hiv-infektion.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Ved administration i fastetilstand blev bioækvivalens for  $C_{\max}$  opnået for dolutegravir ved sammenligning mellem Dovato og dolutegravir 50 mg administreret sammen med lamivudin 300 mg. Dolutegravir  $AUC_{0-t}$  var 16 % højere for Dovato end for dolutegravir 50 mg administreret sammen med lamivudin 300 mg. Denne stigning anses ikke for klinisk relevant.

Ved administration i fastetilstand blev bioækvivalens for lamivudins AUC opnået ved sammenligning mellem Dovato og lamivudin 300 mg administreret sammen med dolutegravir 50 mg. Lamivudins  $C_{\max}$  for Dovato var 32 % højere end lamivudin 300 mg administreret sammen med dolutegravir 50 mg. Det højere lamivudin  $C_{\max}$  anses ikke for klinisk relevant.

### Absorption

Dolutegravir og lamivudin absorberes hurtigt efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed af dolutegravir er ikke klarlagt. Den absolutte biotilgængelighed af oral lamivudin hos voksne er ca. 80-85 %. For Dovato er mediantiden til maksimal plasmakonzentration ( $t_{\max}$ ) 2,5 timer for dolutegravir og 1,0 time for lamivudin ved dosering under fastetilstand.

Eksposering for dolutegravir var generelt den samme hos raske personer og hiv-1-inficerede personer. Hos hiv-1-inficerede voksne personer efter dolutegravir 50 mg én gang dagligt var steady-state farmakokinetiske parametre (geometrisk middel [%CV]) baseret på farmakokinetiske populationsanalyser  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$ ,  $C_{\max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  og  $C_{\min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Efter oral administration af flere doser lamivudin 300 mg én gang dagligt i syv dage er det gennemsnitlige (CV) steady state  $C_{\max}$  2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %) og det gennemsnitlige (CV)  $AUC_{(0-24)}$  er 8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{t}/\text{ml}$  (21 %).

Administration af en enkelt Dovato-tablet sammen med et måltid med højt fedtindhold øgede dolutegravirs  $AUC_{(0-\infty)}$  og  $C_{\max}$  med henholdsvis 33 % og 21 % og reducerede lamivudins  $C_{\max}$  med 30 % sammenlignet med fastetilstand. Lamivudins  $AUC_{(0-\infty)}$  blev ikke påvirket af et måltid med højt fedtindhold. Disse ændringer er ikke klinisk signifikante. Dovato kan administreres med eller uden mad.

### Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen af dolutegravir ( $V_d(F)$ ) er 17-20 l. Intravenøse studier med lamivudin viste, at det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen er 1,3 l/kg.

Dolutegravir er i høj grad bundet (>99 %) til humane plasmaproteiner baseret på *in vitro*-data. Bindingen af dolutegravir til plasmaproteiner er uafhængig af dolutegravirs koncentration. Forholdet mellem den samlede koncentration af lægemiddelrelateret radioaktivitet i blod og plasma lå i gennemsnit fra 0,441 til 0,535, hvilket tyder på minimal association af radioaktivitet med cellulære blodkomponenter. Den ubundne fraktion af dolutegravir i plasma øges ved lave niveauer af serumalbumin (<35 g/l), som der er set hos personer med moderat nedsat leverfunktion. Lamivudin udviser lineær farmakokinetik over det terapeutiske dosisinterval og udviser begrænset plasmaproteinbinding *in vitro* (<16 %-36 % til serumalbumin).

Dolutegravir og lamivudin er til stede i cerebrospinalvæsken (CSF). Hos 13 behandlingsnaive personer på et stabilt regime med dolutegravir plus abacavir/lamivudin lå koncentrationen af dolutegravir i CSF i gennemsnit på 18 ng/ml (sammenligneligt med ubundet plasmakoncentrationen og over  $IC_{50}$ ). Det gennemsnitlige forhold mellem lamivudinkoncentrationen i CSF og serum 2-4 timer efter oral administration var ca. 12 %. Det sande omfang af lamivudins penetration af CNS og sammenhængen med klinisk effekt kendes ikke.

Dolutegravir er til stede i genitalorganerne hos kvinder og mænd. AUC i cervicovaginal væske, cervikalt væv og vaginalt væv var 6-10 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved steady state. AUC i sæd var 7 %, og AUC i rektalt væv 17 % af AUC-værdierne i tilsvarende plasma ved steady state.

### Biotransformation

Dolutegravir metaboliseres primært via UGT1A1 med en mindre CYP3A-komponent (9,7 % af den samlede dosis administreret i et massebalancestudie hos mennesker). Dolutegravir er den overvejende cirkulerende forbindelse i plasma; renal elimination af uomdannet aktivt stof er lav (<1 % af dosis). 53 % af den samlede orale dosis udskilles uomdannet i fæces. Det vides ikke, om alt eller dele af dette skyldes ikke-absorberet aktivt stof eller biliær udskillelse af glukuronidkonjugatet, som kan blive yderligere nedbrudt til moderforbindelsen i tarmlumen. 32 % af den samlede orale dosis udskilles i urinen og består af et etherglukuronid af dolutegravir (18,9 % af den samlede dosis), en metabolit, der er dannet ved N-dealkylering (3,6 % af den samlede dosis), og en metabolit, der er dannet ved oxidation ved det benzylliske carbon (3,0 % af den samlede dosis).

Metabolisering af lamivudin er en mindre betydelig eliminationsvej. Lamivudin udskilles hovedsageligt ved renal udskillelse af uomdannet lamivudin. Sandsynligheden for metaboliske lægemiddelinteraktioner med lamivudin er lav på grund af den begrænsede metabolisering i leveren (5-10 %).

### Lægemiddelinteraktioner

*In vitro* har dolutegravir ikke direkte, eller kun svagt, vist hæmning ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) af enzymerne cytokrom P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 eller UGT2B7 eller transporterne Pgp, BCRP, BSEP, organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multilægemiddelresistens-associeret protein (MRP) 2 eller MRP4. Dolutegravir inducerede ikke CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baseret på disse data forventes det ikke, at dolutegravir påvirker farmakokinetikken af lægemidler, der er substrater for vigtige enzymer eller transportere (se pkt. 4.5).

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

*In vitro* hæmmede eller inducerede lamivudin CYP-enzymen (som f.eks. CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2D6) og udviste ingen eller svag hæmning af OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 eller MATE2-K. Lamivudin forventes derfor ikke at påvirke plasmakoncentrationen af lægemidler, der er substrater for disse enzymer eller transportere.

Lamivudin blev ikke signifikant metaboliseret af CYP-enzymen.

### Elimination

Dolutegravir har en terminal halveringstid på ~14 timer. Den angivelige orale clearance (CL/F) er cirka 1 l/t hos hiv-inficerede patienter baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse.

Den observerede eliminationshalveringstid af lamivudin er 18 til 19 timer. Hos patienter, der fik 300 mg lamivudin én gang dagligt, var den terminale intracellulære halveringstid af lamivudin-TP 16 til 19 timer. Den gennemsnitlige systemiske clearance af lamivudin er ca. 0,32 l/t/kg, hovedsageligt ved renal clearance (>70 %) via systemet til transport af organiske kationer. Undersøgelser af patienter



med nedsat nyrefunktion viser, at elimination af lamivudin påvirkes ved nedsat nyrefunktion. En dosisreduktion er nødvendig til patienter med kreatininclearance <30 ml/min (se pkt. 4.2).

#### Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I et randomiseret, dosisbestemmende studie udviste hiv-1-inficerede personer behandlet med monoterapi med dolutegravir (ING111521) hurtig og dosisafhængig antiviral aktivitet med et gennemsnitligt fald i hiv-1-RNA på 2,5 log<sub>10</sub> på dag 11 ved en dosis på 50 mg. Dette antivirale respons blev opretholdt i 3-4 dage efter den sidste dosis hos 50 mg-gruppen.

#### Særlige patientpopulationer

##### *Børn*

Farmakokinetikken for dolutegravir hos 10 hiv-1-inficerede unge (12 til 17 år) med antiretroviral behandlingserfaring viste, at en dosis af dolutegravir på 50 mg én gang dagligt resulterede i dolutegravireksponering, som kunne sammenlignes med den, der blev observeret hos voksne, som fik dolutegravir 50 mg én gang dagligt.

Der er begrænsede data hos unge, der fik en daglig dosis på 300 mg lamivudin. De farmakokinetiske parametre kan sammenlignes med dem, der rapporteres hos voksne.

##### *Ældre*

En farmakokinetisk populationsanalyse af dolutegravir, hvor der blev brugt data om hiv-1-inficerede voksne, viste, at der ikke var nogen klinisk relevant betydning af alder på eksponeringen for dolutegravir.

Farmakokinetiske data om dolutegravir og lamivudin hos personer >65 år er begrænsede.

##### *Nedsat nyrefunktion*

Der er indhentet farmakokinetiske data om dolutegravir og lamivudin separat.

Renal clearance af uomdannet aktivt stof er en mindre vej til elimination af dolutegravir. Et studie af dolutegravirs farmakokinetik blev udført hos personer med svært nedsat nyrefunktion (CLcr <30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen klinisk vigtige farmakokinetiske forskelle mellem personer med svært nedsat nyrefunktion (CLcr <30 ml/min) og tilsvarende raske personer. Dolutegravir er ikke undersøgt hos patienter i dialyse, men der forventes ikke forskelle i eksponering.

Studier med lamivudin viser, at plasmakoncentrationer (AUC) er forhøjede hos patienter med nedsat nyrefunktion på grund af nedsat clearance.

På baggrund af data om lamivudin frarådes Dovato til patienter med kreatininclearance <30 ml/min.

##### *Nedsat leverfunktion*

Der er indhentet farmakokinetiske data om dolutegravir og lamivudin separat.

Dolutegravir metaboliseres og elimineres primært i leveren. En enkelt dosis på 50 mg dolutegravir blev administreret til 8 personer med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse B) og til 8 tilsvarende raske voksne kontroller. Mens den totale koncentration af dolutegravir i plasma var ens for de to grupper, blev en 1,5- til 2-gange øgning i ubundet eksponering for dolutegravir observeret hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske kontroller. Det anses ikke for nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Effekten af svært nedsat leverfunktion på dolutegravirs farmakokinetik er ikke undersøgt.

Data indhentet fra patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion viser, at lamivudins farmakokinetik ikke påvirkes signifikant af nedsat leverfunktion.

#### *Polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer*

Der er ingen tegn på, at almindelige polymorfismer i lægemiddelmetaboliserende enzymer ændrer dolutegravirs farmakokinetik i klinisk betydningsfuldt omfang. I en metaanalyse, hvor der blev brugt farmakogenomiske prøver indsamlet i kliniske studier af raske personer, havde personer med UGT1A1-genotyper (n=7), der medførte dårlig metabolisering af dolutegravir, en 32 % lavere clearance af dolutegravir og et 46 % større AUC sammenlignet med personer med genotyper, der var forbundet med normal metabolisering via UGT1A1 (n=41).

#### *Køn*

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra kliniske studier, hvor dolutegravir eller lamivudin blev administreret til voksne i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, viste ingen klinisk relevant effekt af køn på eksponeringen for dolutegravir eller lamivudin. Der er ingen tegn på, at det vil være nødvendigt at justere dosis af dolutegravir eller lamivudin på baggrund af effekterne af køn på farmakokinetiske parametre.

#### *Race*

Farmakokinetiske populationsanalyser, hvor der blev brugt sammenlagte farmakokinetiske data fra kliniske studier, hvor dolutegravir blev administreret til voksne i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, viste ingen klinisk relevant effekt af race på eksponeringen for dolutegravir. Farmakokinetikken af dolutegravir efter oral administration af en enkeltdosis til japanske personer synes at svare til de parametre, der er observeret hos vestlige (amerikanske) personer. Der er ingen tegn på, at det vil være nødvendigt at justere dosis af dolutegravir eller lamivudin på baggrund af effekterne af race på farmakokinetiske parametre.

#### *Co-infektion med hepatitis B eller C*

Farmakokinetiske populationsanalyser tydede på, at co-infektion med hepatitis C-virus ikke havde nogen klinisk relevant effekt på eksponeringen for dolutegravir. Der er begrænsede farmakokinetiske data om personer med co-infektion med hepatitis B (se pkt. 4.4).

### **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der foreligger ingen data om indvirkningen af kombinationen af dolutegravir og lamivudin hos dyr.

#### Karcinogenese og mutagenese

Dolutegravir var ikke mutagent eller klastogent i tests udført *in vitro* på bakterier og dyrkede pattedyrsceller og i en mikronukleusanalyse udført *in vivo* hos gnavere. Lamivudin var ikke mutagent i bakterieforsøg, men i overensstemmelse med andre nukleosidanaloger hæmmer det cellulær dna-replikation i *in vitro*-test med celler fra pattedyr, som f.eks. i lymfetesten udført på mus. Resultaterne af to mikronukleusanalyser udført *in vivo* hos rotter med lamivudin var negative. Lamivudin har ikke vist nogen genotoksisk aktivitet i *in vivo*-studierne.

Det karcinogene potentiale af en kombination af dolutegravir og lamivudin er ikke undersøgt. Dolutegravir var ikke karcinogent i længerevarende studier hos mus og rotter. I længerevarende karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus havde oralt administreret lamivudin intet karcinogent potentiale.

#### Reproduktionstoksikologistudier

I dyreforsøg vedrørende reproduktionstoksicitet viste det sig, at dolutegravir og lamivudin passerer placent.

Oral administration af dolutegravir til drægtige rotter i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6-17 i drægtighedsperioden udløste ikke maternel toksicitet, udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (37,2 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg baseret på AUC efter enkeltdosis i fastende tilstand). Oral administration af dolutegravir til drægtige kaniner i doser op til 1.000 mg/kg dagligt fra dag 6 til 18 i drægtighedsperioden udløste ikke udviklingstoksicitet eller teratogenicitet (0,55 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg baseret på AUC efter enkeltdosis i fastende tilstand). Hos kaniner blev der observeret maternel toksicitet (nedsat fødeindtagelse, sparsom/ingen fæces/urin, hæmmet vægtøgning) ved 1.000 mg/kg (0,55 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg baseret på AUC efter enkeltdosis i fastende tilstand).

Lamivudin var ikke teratogent i dyrestudier, men der var indikationer på et øget antal tilfælde af tidlig embryonal død hos kaniner efter relativt lave systemiske eksponeringer, som kunne sammenlignes med den, der opnås hos mennesker. En lignende effekt blev ikke set hos rotter, selv ved meget høj systemisk eksponering.

Fertilitetsstudier med rotter har vist, at dolutegravir eller lamivudin ikke har nogen effekt på fertiliteten hos hanner eller hunner.

#### Toksicitet efter gentagne doser

Effekten af daglig behandling med høje doser af dolutegravir over længere tid er blevet vurderet i studier af toksicitet efter gentagne orale doser hos rotter (op til 26 uger) og hos aber (op til 38 uger). Den primære effekt af dolutegravir var gastrointestinal intolerance eller irritation hos rotter og aber ved doser, der medfører systemiske eksponeringer på henholdsvis ca. 28,5 og 1,1 gange den humane kliniske eksponering ved 50 mg baseret på AUC efter enkeltdosis i fastende tilstand. Da gastrointestinal (GI) intolerance anses for at skyldes lokal administration af det aktive stof, er måleenhederne mg/kg eller mg/m<sup>2</sup> hensigtsmæssige i forbindelse med beskrivelse af sikkerhed for denne toksicitet. GI-intolerance hos aber forekom ved 30 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/kg (baseret på et menneske på 50 kg) og ved 11 gange den ækvivalente humane dosis udtrykt i mg/m<sup>2</sup> for en total daglig klinisk dosis på 50 mg.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumstivelsesglycolat  
Magnesiumstearat  
Mannitol (E421)  
Povidon (K29/32)  
Natriumstearyl fumarat

#### Tabletovertræk

Hypromellose (E464)  
Macrogol  
Titandioxid (E171)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

#### Beholder

4 år.

#### Blisterpakning

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Beholder

Uigennemsigtige, hvide HDPE (højdensitetspolyethylen)-beholdere lukket med børnesikret lukke af polypropylen med en polyethylenbelagt induktionsforsegling.

Hver pakning består af en beholder, der indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

Multipakninger indeholder 90 (3 beholdere à 30) filmovertrukne tabletter.

#### Blisterpakning

Blisterkort bestående af poly (chlortrifluorethylen) (PCTFE), hvor begge sider er lamineret med en polyvinylchlorid (PVC) film, forseglet med et børnesikret tryk-igennem aluminiums folielåg ved brug af en varmetafseglingslak.

Hver blisterpakning med 30 filmovertrukne tabletter består af 4 blisterkort, der hver indeholder 7 filmovertrukne tabletter og 1 blisterkort, der indeholder 2 filmovertrukne tabletter.

Multipakninger indeholder 90 (3 blisterpakninger à 30) filmovertrukne tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. juli 2019

Dato for seneste fornyelse: 21. marts 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****BEHOLDER YDRE KARTON (KUN ENKELTPAKNINGER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmoverttrukne tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

<b>10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF</b>
---

<b>11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN</b>
--

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

<b>12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)</b>
---

EU/1/19/1370/001

<b>13. BATCHNUMMER</b>
------------------------

Lot

<b>14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING</b>
--

<b>15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN</b>
---

<b>16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT</b>
--

dovato

<b>17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE</b>
---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

<b>18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA</b>
--

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****BEHOLDER YDRE KARTON (KUN MULTIPAKNINGER - MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmoverttrukne tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 90 (3 pakninger med 30) tabletter

3×30 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1370/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

dovato

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****BEHOLDER INTERMEDIÆR KARTON (UDEN BLUE BOX – DEL AF MULTIPAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmovertrukne tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter. Del af en multipakning – må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1370/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

dovato

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE****ETIKET TIL BEHOLDER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****BLISTERPAKNING YDRE KARTON (KUN ENKELTPAKNINGER)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmovertukne tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertukket tablet indeholder dolutegravnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter

×4 tekst relateret til piktogrammet for blisterkort med 7 tabletter

×1 tekst relateret til piktogrammet for blisterkort med 2 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1370/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

dovato

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****BLISTERPAKNING YDRE KARTON (KUN MULTIPAKNINGER - MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmoverttrukne tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 90 (3 pakninger à 30) tabletter

3×30 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER****10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1370/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

dovato

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****BLISTERPAKNING INTERMEDIÆR KARTON (UDEN BLUE BOX – DEL AF MULTIPAKNING)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg filmovertrukne tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmoverttrukket tablet indeholder dolutegravirnatrium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER****4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 tabletter. Del af en multipakning – må ikke sælges separat.

×4 tekst relateret til piktogrammet for blisterkort med 7 tabletter

×1 tekst relateret til piktogrammet for blisterkort med 2 tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1370/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

dovato

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BLISTERPAKNING (Blisterkort med 7 tabletter)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Man.  
Tirs.  
Ons.  
Tors.  
Fre.  
Lør.  
Søn.



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET TIL BLISTERPAKNING (Blisterkort med 2 tabletter)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dovato 50 mg/300 mg tabletter  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

ViiV Healthcare BV

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

Dag blankt felt inkluderet til at skrive ugedagen

Dag blankt felt inkluderet til at skrive ugedagen

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

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

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk)

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dovato
3. Sådan skal du tage Dovato
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Dovato er et lægemiddel, der indeholder to aktive stoffer, som anvendes til behandling af infektion med hiv (human immundefekt virus): dolutegravir og lamivudin. Dolutegravir tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *integrasehæmmere* (INT'er), og lamivudin tilhører en gruppe af antiretrovirale lægemidler, der kaldes *nukleosidanalog revers transkriptasehæmmere* (NRTI'er).

Dovato bruges til behandling af hiv hos voksne og unge over 12 år, som vejer mindst 40 kg.

Dovato helbreder ikke hiv-infektion, men det holder mængden af virus i kroppen på et lavt niveau. Dette hjælper din krop til at bevare antallet af CD4-celler i dit blod. CD4-celler er en type hvide blodceller, der spiller en vigtig rolle, når kroppen skal bekæmpe infektioner.

Behandlingen med Dovato virker ikke ens på alle. Lægen vil holde øje med, hvor effektiv din behandling er.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Dovato

##### Tag ikke Dovato

- hvis du er **allergisk** (*overfølsom*) over for dolutegravir eller lamivudin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Dovato (angivet i punkt 6)
- hvis du tager et lægemiddel, der kaldes **fampridin** (også kendt som dalfampridin; der anvendes til multipel sklerose).

→ **Kontakt lægen**, hvis du tror, at noget af dette gælder for dig.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Nogle personer, der tager Dovato eller anden kombinationsbehandling mod hiv, har større risiko for bivirkninger end andre. Du skal være klar over den øgede risiko:

- hvis du har moderat eller svær leversygdom
- hvis du tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis B eller C (hvis du har hepatitis B-infektion, må du ikke stoppe med at tage Dovato uden at have talt med lægen, da din hepatitis kan vende tilbage)
- hvis du har nyreproblemer.

→ **Kontakt lægen, før du bruger Dovato**, hvis noget af dette gælder for dig. Du kan have brug for ekstra kontrol, herunder blodprøver, mens du tager din medicin. Se punkt 4 for yderligere oplysninger.

### Allergiske reaktioner

Dovato indeholder dolutegravir. Dolutegravir kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en *overfølsomhedsreaktion*. Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Dovato.

→ **Læs oplysningerne** under "Allergiske reaktioner" i punkt 4 i denne indlægsseddel.

### Hold øje med vigtige symptomer

Nogle personer, der tager medicin mod hiv-infektion, udvikler andre tilstande, der kan være alvorlige. Disse tilstande omfatter:

- symptomer på infektioner og betændelse
- ledsmerter, stive led og knogleproblemer.

Det er nødvendigt, at du kender vigtige tegn og symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager Dovato.

→ **Læs oplysningerne** under "Andre mulige bivirkninger" i punkt 4 i denne indlægsseddel.

### Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn under 12 år og unge, som vejer mindre end 40 kg, da det ikke er undersøgt tilstrækkeligt hos disse patienter.

### Brug af anden medicin sammen med Dovato

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Tag ikke Dovato med følgende lægemidler:

- fampridin (også kendt som dalfampridin), der anvendes til **multipel sklerose**.

Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Dovato eller gøre det mere sandsynligt, at du får bivirkninger. Dovato kan også påvirke virkningen af andre lægemidler.

**Fortæl lægen**, hvis du tager nogle af lægemidlerne, der står på følgende liste:

- metformin til behandling af **diabetes** (sukkersyge)
- lægemidler kaldet **antacida** (syreneutraliserende lægemidler) til behandling af **fordøjelsesbesvær** og **halsbrand**. **Tag ikke et antacid** i 6 timer, før du tager Dovato, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Dovato (se også punkt 3, "Sådan skal du tage Dovato")
- tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium. **Hvis du tager Dovato sammen med mad**, kan du tage tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium samtidig med Dovato. **Hvis du ikke tager Dovato sammen med mad, må du ikke tage tilskud eller multivitamin, der indeholder calcium, jern eller magnesium** i 6 timer før du tager Dovato, eller i mindst 2 timer efter du har taget Dovato (*se også punkt 3, "Sådan skal du tage Dovato"*)
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eller tipranavir/ritonavir til behandling af **hiv-infektion**
- lægemidler (normalt væsker), der indeholder sorbitol og andre sukkeralkoholer (som f.eks. xylitol, mannitol, lactitol eller maltitol), hvis de tages regelmæssigt

- cladribin til behandling af **leukæmi** eller **multipel sclerose**
- rifampicin til behandling af tuberkulose (TB) og andre **bakterieinfektioner**
- phenytoin og phenobarbital til behandling af **epilepsi**
- oxcarbazepin og carbamazepin til behandling af **epilepsi** eller **bipolar lidelse**
- **prikbladet perikon** (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel til behandling af **depression**.

→ **Fortæl lægen eller apotekspersonalet**, hvis du tager nogle af disse lægemidler. Lægen kan beslutte at justere din dosis eller, at du har brug for flere kontroller.

### Graviditet

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid:

→ **Tal med din læge** om fordele og risici ved at tage Dovato.

Fortæl det straks til din læge, hvis du bliver gravid, eller hvis du planlægger at blive gravid. Din læge vil gennemgå din behandling. Stop ikke med at tage Dovato uden først at tale med din læge, da det kan skade dig og dit ufødte barn.

### Amning

Amning **anbefales ikke** hos kvinder, der er hiv-positive, da hiv-infektion kan overføres til barnet gennem modermælken.

En lille mængde af indholdsstofferne i Dovato kan også overføres til din modermælk.

Hvis du ammer eller påtænker at amme, bør du **drøfte det med lægen hurtigst muligt**.

### Trafik- og arbejdssikkerhed

Dovato kan gøre dig svimmel og give dig andre bivirkninger, der gør dig mindre opmærksom.

→ Du må ikke føre motorkøretøjer eller betjene maskiner, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

### Dovato indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## 3. Sådan skal du tage Dovato

Tag altid lægemidlet nøjagtigt som beskrevet i denne indlægsseddel eller efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

- Den anbefalede dosis Dovato er **1 tablet én gang dagligt**.

Synk tabletten med væske. Dovato kan tages med eller uden mad.

Dovato blisterpakningen til 30 dage består af 4 blisterkort, som hver indeholder 7 tabletter og 1 blisterkort, som indeholder 2 tabletter. For at hjælpe med at holde styr på, hvordan du tager din medicin over 30 dage, inkluderer blisterkortet med 7 tabletter fortrykte ugedage og blisterkortet med 2 tabletter indeholder to blanke felter, hvori du kan skrive den relevante dag.

### Brug til børn og unge

Unge i alderen mellem 12 og 17 år, som vejer mindst 40 kg, kan tage den samme dosis som voksne på 1 tablet én gang dagligt.

### **Syreneutraliserende lægemidler (antacida)**

Antacida, der anvendes til behandling af fordøjelsesbesvær og halsbrand, kan modvirke optagelsen af Dovato i kroppen og gøre det mindre effektivt.

Tag ikke et antacid i 6 timer, før du tager Dovato, eller i mindst 2 timer efter at du har taget Dovato. Du kan tage andre syreneutraliserende lægemidler, f.eks. ranitidin og omeprazol samtidig med Dovato.

→ Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage syreneutraliserende lægemidler sammen med Dovato.

### **Tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium**

Tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium, kan modvirke optagelsen af Dovato i kroppen og gøre det mindre effektivt.

Hvis du tager Dovato sammen med mad, kan du tage tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium samtidig med Dovato. Hvis du ikke tager Dovato sammen med mad, må du ikke tage tilskud eller multivitamin, der indeholder calcium, jern eller magnesium, i 6 timer før du tager Dovato, eller i mindst 2 timer efter du har taget Dovato.

→ Tal med lægen for yderligere råd om, hvordan du skal tage tilskud eller multivitaminer, der indeholder calcium, jern eller magnesium, mens du tager Dovato.

### **Hvis du har taget for meget Dovato**

Hvis du tager for mange Dovato-tabletter, **skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet for vejledning**. Tag Dovato-pakningen med, hvis det er muligt.

### **Hvis du har glemt at tage Dovato**

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den så snart, du husker det. Men hvis din næste dosis skal tages inden for 4 timer, skal du springe den glemte dosis over og tage den næste på det sædvanlige tidspunkt. Fortsæt derefter med behandlingen som normalt.

→ **Du må ikke tage en dobbeltdosis** som erstatning for den glemte dosis.

### **Du må ikke stoppe med at tage Dovato, medmindre lægen har sagt det.**

Tag Dovato så længe, som lægen anbefaler. Du må ikke stoppe, medmindre lægen har sagt det. Hvis du stopper med Dovato, kan det påvirke dit helbred, og hvordan din behandling vil virke i fremtiden.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der noget, du er i tvivl om.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. **Derfor er det meget vigtigt, at du taler med lægen om eventuelle ændringer i dit helbred.**

### **Allergiske reaktioner**

Dovato indeholder dolutegravir. Dolutegravir kan forårsage en alvorlig allergisk reaktion, som kaldes en *overfølsomhedsreaktion*. Dette er en ikke almindelig bivirkning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer) hos personer, der tager dolutegravir. Hvis du får nogen af følgende symptomer:

- hududslæt
- høj kropstemperatur (*feber*)
- manglende energi (*træthed*)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), hvilket giver vejrtrækningsbesvær
- muskel- eller ledsmerter.

→ **Gå straks til lægen**. Lægen kan beslutte at foretage undersøgelser for at kontrollere din lever, dine nyrer eller dit blod og vil måske bede dig om at stoppe med at tage Dovato.

### **Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine

- diarré
- kvalme.

### Almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- depression (følelse af dyb bedrøvelse eller af at være værdiløs)
- udslæt
- kløe (*pruritus*)
- opkastning
- smerter eller ubehag i maven
- vægtøgning
- luftafgang fra tarmen (*flatulens*)
- svimmelhed
- døsighed
- problemer med at sove (*insomni*)
- unormale drømme
- manglende energi (*træthed*)
- hårtab
- angst
- ledsmerter
- muskelsmerter.

Almindelige bivirkninger, der muligvis kan ses i blodprøver, er:

- øget niveau af leverenzymmer (*aminotransferaser*)
- øget niveau af enzymer, der dannes i musklerne (*kreatinfosfokinase*).

### Ikke almindelige bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- leverbetændelse (*hepatitis*)
- selvmordsforsøg (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- selvmordstanker (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer)
- panikanfald.

Ikke almindelige bivirkninger, der muligvis kan ses i blodprøver, er:

- nedsat antal blodceller, der bidrager til, at blodet størkner (*trombocytopeni*)
- lavt antal røde blodceller (*anæmi*) eller lavt antal hvide blodceller (*neutropeni*).

### Sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000** personer:

- leversvigt (tegnene kan omfatte gulfarvning af huden og det hvide i øjnene eller usædvanligt mørk urin)
- hævelse, nogle gange af ansigtet eller munden (*angioødem*), hvilket giver vejtrækningsbesvær
- betændelse i bugspytkirtlen (*pancreatitis*)
- nedbrydning af muskelvæv
- selvmord (særligt hos patienter, som tidligere har haft depression eller psykiske problemer).

→ **Fortæl det omgående til lægen**, hvis du oplever psykiske problemer (se også andre psykiske problemer ovenfor).

Sjældne bivirkninger, der muligvis kan ses i blodprøver, er:

- stigning i bilirubin (test af leverfunktion)
- stigning i et enzym, der kaldes *amylase*.

### Meget sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10.000** personer:

- for meget mælkesyre i blodet (laktacidose)
- følelsesløshed, snurrende fornemmelse i huden (prikken og stikken)
- en følelse af svaghed i arme og ben.

Meget sjældne bivirkninger, der muligvis kan ses i blodprøver, er:

- manglende dannelse af nye røde blodceller i knoglemarven (*ren erythrocytopeni*).

### Andre mulige bivirkninger

Personer, der tager kombinationsbehandling mod hiv, kan få andre bivirkninger.

### Symptomer på infektion og betændelse

Personer med fremskreden hiv-infektion eller aids har et svækket immunforsvar og har større risiko for at udvikle alvorlige infektioner (opportunistiske infektioner). Sådanne infektioner kan have været "skjult" og ikke være blevet opdaget af det svækkede immunsystem før behandlingens start. Efter start af behandling bliver immunforsvaret stærkere og kan angribe infektionerne, hvilket kan give symptomer på infektion og betændelse. Symptomerne involverer som regel feber, samt nogle af følgende:

- hovedpine
- mavepine
- vejrtrækningsbesvær.

I sjældne tilfælde, når immunsystemet bliver stærkere, kan det også angribe sundt kropsvæv (*autoimmune sygdomme*). Der kan udvikles symptomer på autoimmune sygdomme flere måneder efter, du begynder at tage medicin til behandling af din hiv-infektion. Symptomerne kan omfatte:

- hjertebanken (hurtigt eller uregelmæssigt hjerteslag) eller rysten
- hyperaktivitet (overdreven rastløshed og bevægelse)
- svaghed, der starter i hænder og fødder og bevæger sig op ad kroppen.

**Hvis du får nogen symptomer på infektion, eller hvis du bemærker nogen af ovennævnte symptomer:**

→ **Fortæl det omgående til lægen.** Tag ikke andre lægemidler mod infektionen, medmindre lægen har sagt det.

### Ledsmerter, stive led og knogleproblemer

Nogle personer, der får kombinationsbehandling mod hiv-infektion, udvikler en tilstand, der kaldes *osteonekrose*. Med denne sygdom er dele af knoglevævet permanent beskadiget på grund af nedsat blodtilførsel til knoglerne. Personer, der kan have større risiko for at få denne tilstand:

- hvis de har fået kombinationsbehandling i lang tid
- hvis de også tager en form for antiinflammatorisk (betændelsesdæmpende) medicin, der kaldes kortikosteroider
- hvis de drikker alkohol
- hvis deres immunforsvar er meget svækket
- hvis de er overvægtige.



**Symptomerne på osteonekrose omfatter:**

- stive led
- ømhed og smerter i leddene (særligt i hofter, knæ eller skuldre)
- bevægelsesbesvær.

Hvis du bemærker nogen af disse symptomer:

→ **Fortæl det til lægen.**

**Virkning på vægt, fedtstoffer i blodet og blodsukkeret:**

Under hiv-behandling kan der være en stigning i vægt og i niveauer af fedtstoffer og glukose i blodet. Dette er delvist knyttet til genoprettet helbred og livsstil og undertiden til hiv-medicinen selv. Din læge vil teste for disse ændringer.

**Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendix V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

**5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og beholderen eller blisterkortet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

**6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger****Dovato indeholder:**

- Aktive stoffer: dolutegravir og lamivudin. Hver tablet indeholder dolutegravirnatium svarende til 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelsesglycolat, magnesiumstearat, mannitol (E421), povidon (K29/32), natriumstearyl fumarat, hypromellose (E464), macrogol, titandioxid (E171).

**Udseende og pakningsstørrelser**

Dovato filmovertrukne tabletter er ovale, bikonvekse, hvide tabletter præget med "SV 137" på den ene side.

De filmovertrukne tabletter fås i beholdere, der er lukket med børnesikret lukke eller i børnesikrede blisterkort.

Beholder

Hver beholder indeholder 30 filmovertrukne tabletter.

Fås også i multipakninger, der indeholder 90 filmovertrukne tabletter (3 beholdere à 30 filmovertrukne tabletter).

### **Blisterpakning**

Hver blisterpakning med 30 filmovertrukne tabletter består af 4 blisterkort, som hver indeholder 7 filmovertrukne tabletter og 1 blisterkort, som indeholder 2 filmovertrukne tabletter. Blisterkortet med 2 tabletter indeholder med vilje en tom blister på hver halvdel af kortet.

Fås også i multipakninger, der indeholder 90 filmovertrukne tabletter (3 blisterpakninger à 30 filmovertrukne tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

#### **България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

ViiV Healthcare BV.  
Tel.: + 36 80088309

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

#### **Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**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**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}.**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <https://www.ema.europa.eu>.