

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Sporöskjulaga, tvíkúpt, hvít, filmuhúðuð tafla, u.þ.b. 18,5 x 9,5 mm, merkt „SV 137“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Dovato er ætlað til meðferðar á HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglingum eldri en 12 ára sem vege að minnsta kosti 40 kg sem hvorki eru með þekkt ónæmi né grun um ónæmi gegn integrasahemlum eða lamivudini (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Dovato skal ávísað af lækni með reynslu af meðferð HIV sýkinga.

Skammtar

Fullorðnir og unglingar (eldri en 12 ára sem vege að minnsta kosti 40 kg).

Ráðlagður skammtur af Dovato hjá fullorðnum og unglingum er ein 50 mg/300 mg tafla á sólarhring.

Skammtaaðlögun

Annað lyf með dolutegraviri er fánlegt þegar ábending er fyrir skammtaaðlögun vegna lyfjamilliverkana (t.d. rifampicin, carbamazepin, oxcarbazepin, phenytoin, phenobarbital, jóhannesarjurt, etravirin (án örvaðra prótasahemla), efavirenz, nevirapin eða tipranavir/ritonavir, sjá kafla 4.4 og 4.5). Í þeim tilvikum skal læknir hafa til hliðsjónar lyfjaupplýsingar fyrir dolutegravir.

Skammtar sem gleymast

Ef sjúklingur gleymir að taka skammt af Dovato á að taka Dovato eins fljótt og hægt er, að því tilskildu að meira en 4 klst. séu þar til á að taka næsta skammt. Ef taka á næsta skammt innan 4 klst. á sjúklingurinn ekki að taka skammtinn sem gleymdist heldur halda áfram samkvæmt venjulegri skammtaáætlun.

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Dovato hjá sjúklingum 65 ára og eldri. Engin skammtaaðlögun er nauðsynleg (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Dovato er ekki ráðlagt til notkunar hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 5.2). Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er útsetning fyrir lamivudini marktækt aukin hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín. (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt skerta eða meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig A eða B). Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh stig C). Því skal nota Dovato með varúð hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Dovato hjá börnum yngri en 12 ára eða unglíngum sem veiga minna en 40 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Dovato má taka með eða án matar (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliðanotkun með lyfjum með þröngt meðferðarbil sem eru hvarfefni flutningspróteina lífrænna katjóna (OCT) 2, þ.m.t. en ekki einskorðað við fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin; sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum við notkun dolutegravirs sem einkennast af útbrotum, almennum einkennum og stundum líffærastarfstruflun, þ.m.t. alvarlegum lifrarviðbrögðum. Við teikn eða einkenni ofnæmisviðbragða á strax að hætta notkun Dovato og annarra lyfja sem liggja undir grun (þ.m.t. en takmarkast ekki við alvarleg útbrot eða útbrot ásamt hækkun lifrarendíma, hita, almennan lasleika, þreytu, vöðva- eða liðverki, blöðrur, sár í munni, tárubólgu, andlitsbjúg, eósíníklafjöld, ofnæmisbjúg). Fylgjast á með klínísku ástandi, þ.m.t. lifraramínótransferösum og bilirúbíni. Ef meðferð með Dovato eða öðrum efnunum sem liggja undir grun er ekki hætt strax eftir að ofnæmisviðbrögð koma fram geta ofnæmisviðbrögðin orðið lífshættuleg.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu og líkamsþyngd eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar. Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Lifrarsjúkdómar

Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C sem fá meðferð með samsettri retróveirulyfjameðferð eru í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega banvænar aukaverkanir í lifur. Sjá einnig lyfjaupplýsingar fyrir viðkomandi lyf ef um samhliða retróveirulyfjameðferð er að ræða við lifrabólgu B eða C.

Dovato inniheldur lamivudín sem verkar gegn lifrabólgu B. Dolutegravír skortir slíka verkun. Lamivudín einlyfjameðferð er almennt ekki talin nægileg meðferð gegn lifrabólgu B þar sem hættan á myndun ónæmis gegn lifrabólgu B er mikil. Ef Dovato er notað hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólgu B er því almennt þörf á veirulyfi til viðbótar. Hafa skal meðferðarleiðbeiningar til hliðsjónar.

Ef meðferð með Dovato er hætt hjá sjúklingum sem einnig eru sýktir af lifrabólguveiru B, er reglulegt eftirlit með bæði niðurstöðum lifrarprófa og merkjum um eftirmyndun HBV ráðlagt, þar sem bráð versnun lifrabólgu getur átt sér stað þegar lamivudínmeðferð er hætt.

Hjá sjúklingum sem hafa skerta lifrarstarfsemi fyrir, þ.á m. langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni truflana á lifrarstarfsemi meðan á samsettri retróveirulyfjameðferð stendur og ætti að hafa hefðbundið eftirlit með þessum sjúklingum. Ef um versnun lifrarsjúkdóma er að ræða hjá þessum sjúklingum, skal íhuga að gera hlé á meðferðinni eða hætta meðferð.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune reactivation syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar retróveirulyfjameðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu sjúkdómsástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett retróveirulyfjameðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytómegalóveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mýcóbaktería og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jirovecii* (oft kölluð PCP). Meta skal öll einkenni um bólgu og hefja meðferð þegar þess þarf. Einnig hefur verið greint frá því að sjálfsofnæmissjúkdómar (svo sem Graves-sjúkdómur og sjálfsofnæmislifrabólga) hafi komið fram við ónæmisendurvirkjun. Tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegur og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin.

Hækkun lifrarsíma sem eru í samræmi við ónæmisendurvirkjunarheilkenni kom fram hjá nokkrum sjúklingum sem samtímis voru sýktir af lifrabólgu B og/eða C við upphaf meðferðar með dolutegravíri. Ráðlagt er að fylgjast með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B og/eða C sýkingu. (Sjá „Lifrarsjúkdómar“ framar í þessum kafla og sjá einnig kafla 4.8).

Starfstruflun í hvatberum eftir útsetningu í móðurkviði (*in utero*)

Núkleósíð og núkleótíðhliðstæður kunna að hafa áhrif á starfsemi hvatbera af mismunandi stigum, sem koma greinilegast fram með stavúdíni, dídanósíni og zídóvúdíni. Greint hefur verið frá starfstruflun í hvatberum hjá HIV neikvæðum ungbörnum sem útsett hafa verið fyrir núkleósíðhliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu. Slíkt hefur að mestu tengst meðferð sem inniheldur zídóvúdíni. Helstu aukaverkanir sem greint hefur verið frá eru truflanir í blóði (blóðleysi, daufkyrningafæð) og truflanir á efnaskiptum (laktathækkun í blóði, lípasahækkun í blóði). Þessar aukaverkanir voru oft skammvinnar. Mjög sjaldan hefur verið greint frá truflunum í taugakerfi sem koma seint fram (ofstælingu, krampa, óeðlilegri hegðun). Hvort slíkar truflanir í taugakerfi eru skammvinnar eða varanlegar er enn ekki vitað. Þessar niðurstöður skal íhuga varðandi hvert það barn, sem útsett er í móðurkviði fyrir núkleósíðum og núkleótíðhliðstæðum, með alvarlegar klínískar niðurstöður af óþekktum orsökum, einkum taugafræðilegar niðurstöður. Þessar niðurstöður hafa ekki áhrif á núgildandi tilmæli hér á landi um notkun retróveirulyfjameðferðar hjá þunguðum konum til að hindra HIV-smit frá móður til barns.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þ.m.t. notkun barkstera, bifosfónata, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta retróveirulyfjameðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Tækifærissýkingar

Upplýsa skal sjúklinga um að dolutegravir, lamivudín og öll önnur retróveirulyfjameðferð lækna ekki HIV sýkingu og að þeir geti enn fengið tækifærissýkingar og aðra fylgikvilla HIV sýkingar. Sjúklingar ættu þess vegna að vera undir nánu klínísku eftirliti hjá sérfræðingum sem reynslu hafa af meðhöndlun á þessum HIV-tengdu sjúkdómum.

Lyfjagjöf hjá einstaklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi

Sjúklingar með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Dovato geta orðið fyrir 1,6 til 3,3-falt meiri útsetningu fyrir lamivudíni (AUC) en sjúklingar með kreatínínúthreinsun ≥ 50 ml/mín. Engar upplýsingar um öryggi liggja fyrir úr slembiröðuðum samanburðarrannsóknum þar sem Dovato er borið saman við hvert og eitt af virku efnum lyfsins hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá lamivudín þar sem skammtar hafa verið aðlagðir. Í upphaflegu rannsóknunum á lamivudíni í samsetningu með zidovudíni, við skráningu lyfsins, tengdist meiri útsetning fyrir lamivudíni aukinni tíðni eiturvekana á blóð (daufkyrningafæð og blóðleysi), þó að $<1\%$ þátttakenda hafi hætt vegna daufkyrningafæðar eða blóðleysis. Aðrar aukaverkanir sem tengjast lamivudíni (eins og kvillar í meltingarvegi og lifur) geta komið fyrir.

Fylgjast skal með sjúklingum með viðvarandi kreatínínúthreinsun á bilinu 30 til 49 ml/mín. sem fá Dovato með tilliti til aukavekana sem tengjast lamivudíni, einkum eiturvekana á blóð. Ef nýtilkomin eða versnandi daufkyrningafæð eða blóðleysi kemur fram skal aðlaga skammt lamivudíns, til samræmis við leiðbeiningar um ávísun lamivudíns, en það næst ekki með Dovato. Hætta á meðferð með Dovato og nota lyf fyrir hvert og eitt af virku efnum Dovato við gerð meðferðaráætlunarinnar.

Milliverkanir við önnur lyf

Ráðlagður skammtur af dolutegraviri er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða rifampicíni, carbamazepíni, oxcarbazepíni, phenytoíni, phenobarbítali, jóhannesarjurt, etravírini (án örvaðra prótasahemla), efavirenzi, nevirapíni eða tipranavíri/ritonavíri (sjá kafla 4.5).

Dovato á ekki að gefa samhliða fjölgildum sýrubindandi lyfjum sem innihalda katjónir. Ráðlagt er að gefa fjölgild sýrubindandi lyf sem innihalda katjónir 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir Dovato (sjá kafla 4.5).

Fæðubótarefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum má taka samtímis Dovato þegar það er tekið með mat. Ef Dovato er gefið við fastandi aðstæður er ráðlagt að taka fæðubótarefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir Dovato (sjá kafla 4.5).

Dolutegravir eykur þéttni metformíns. Íhuga á aðlögun metformínskammta þegar byrjað og hætt er að nota Dovato samhliða metformíni, til að viðhalda blóðsykursstjórn (sjá kafla 4.5). Brotthvarf metformíns er um nýru og því er mikilvægt að fylgjast með nýrnastarfsemi við notkun samhliða Dovato. Þessi samsetning getur aukið hættu á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (stig 3a kreatínínúthreinsun 45–59 ml/mín.) og því ráðlagt að gæta varúðar. Íhuga á vandlega að minnka metformínskammt.

Ekki er mælt með að Dovato sé notað í samsettri meðferð með cladribíni (sjá kafla 4.5).

Dovato á ekki að taka samhliða öðru lyfi sem inniheldur dolutegravir, lamivudín eða emtricitabín, ef frá er talið þegar ábending er fyrir skammtaaðlögun dolutegravírs vegna lyfjamilliverkana (sjá kafla 4.5).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við notkun Dovato. Dovato inniheldur dolutegravir og lamivudín. Því skipta allar milliverkanir sem greindar hafa verið fyrir hvort þessara

virku efna máli fyrir Dovato. Ekki er búist við neinum klínískt mikilvægum milliverkunum á milli dolutegravirs og lamivudins.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf dolutegravirs og lamivudins

Brotthvarf dolutegravirs er aðallega með umbrotum fyrir tilstilli UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase). Dolutegravir er einnig hvarfefni UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp (P-glycoprotein) og BCRP (breast cancer resistance protein). Samhliðagjöf Dovato og annarra lyfja sem hamla UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 og/eða P-gp getur því aukið plasmabéttni dolutegravirs. Lyf sem virkja þessi ensím eða ferjur geta því dregið úr plasmabéttni dolutegravirs og minnkað verkun dolutegravirs.

Frásog dolutegravirs minnkar með ákveðnum sýrubindandi efnum sem innihalda málm-katjónir og uppbótarefni (sjá töflu 1).

Úthreinsun lamivudins er um nýru. Virk seyting lamivudins í þvagið er miðlað af OCT2 og MATE1 og MATE2-K (fjölyfja- og eiturefnaútþrýstiferjur). Sýnt hefur verið fram á að trímétóprím (hemill á þessar ferjur) eykur plasmabéttni lamivudins. Þó var sú aukning ekki klínískt marktæk (sjá töflu 1). Dolutegravir er hemill á OCT2 og MATE1; þó var þéttni lamivudins svipuð með eða án samhliðagjafar dolutegravirs sem er grundvallað á greiningu á víxlranssókn, sem gaf til kynna að dolutegravir hefur engin áhrif sem skipta máli á útsetningu fyrir lamivudini *in vivo*. Lamivudin er einnig hvarfefni fyrir lifrarupptökuferjuna OCT1. Ólíklegt er að lyfjamilliverkun vegna hemlunar á OCT1 sé klínískt marktæk þar sem að brotthvarf um lifur skiptir minniháttar máli fyrir úthreinsun lamivudins.

Þó að lamivudin sé hvarfefni fyrir BCRP og P-gp *in vitro*, í ljósi mikillar nýtingar (sjá kafla 5.2), eru hemlar þessara útflæðisferja ólíklegir til þess að leiða til áhrifa sem skipta klínískt máli á þéttni lamivudinis.

Áhrif dolutegravirs og lamivudins á lyfjahvörf annarra lyfja

In vivo hafði dolutegravir ekki áhrif á mídazólám, sem er CYP3A4 nemi. Samkvæmt *in vivo* og/eða *in vitro* gögnum er ekki gert ráð fyrir að dolutegravir hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða ferja t.d. CYP3A4, CYP2C9 og P-gp (sjá nánari upplýsingar í kafla 5.2).

In vitro hamlaði dolutegravir OCT2 (lífræn katjónaferja 2) og MATE1 (fjölyfja- og eiturefnaútþrýstiferja) í nýrum. *In vivo* minnkaði kreatínínúthreinsun hjá sjúklingum um 10-14% (seytti hlutinn er háður flutningi með OCT2 og MATE1). *In vivo* getur dolutegravir aukið plasmabéttni lyfja með útskilnað sem er háður OCT2 og/eða MATE1 (t.d. fampridin [einnig þekkt sem dalfampridin], metformin) (sjá töflu 1 og kafla 4.3).

In vitro hamlaði dolutegravir upptöku lífrænu anjónaferjanna OAT1 og OAT3 í nýrum. Miðað við skort á áhrifum á lyfjahvörf OAT hvarfefnisins tenofovirs *in vivo*, er OAT1 hömlun *in vivo* ólíkleg. OAT3 hömlun hefur ekki verið rannsökuð *in vivo*. Dolutegravir getur aukið plasmabéttni lyfja með útskilnað sem er háður OAT3.

In vitro var lamivudin OCT1 og OCT2 hemill; klínískar afleiðingar eru ekki þekktar.

Staðfestar og fræðilega mögulegar milliverkanir við valin retróveirulyf og lyf sem ekki eru retróveirulyf eru taldar upp í töflu 1.

Tafla með milliverkunum

Milliverkanir dolutegravirs, lamivudins og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflu 1 (aukning er gefin til kynna sem „↑“, skerðing sem „↓“, engin breyting sem „↔“, flatarmál undir þéttni-tímaferli sem „AUC“, hámarksþéttni sem „C_{max}“ og þéttni í lok skammtatímabíla sem „C_τ“). Ekki skal líta á töfluna sem tæmandi heldur dæmi um lyfjaflokka sem rannsakaðir hafa verið.

Tafla 1: Lyfjamilliverkanir

Lyf eftir verkunarsviði	Milliverkun Margfeldismeðaltal breytingar (%)	Ráðleggingar um gjöf samhliða öðrum lyfjum/efnum
Retróveirulyf		
<i>Bakritahemlar sem ekki eru níkleósíð</i>		
Etravirin án örvaðra prótasahemla / Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Etravirin án örvaðra prótasahemla minnkaði plasmabéttni dolutegravirs. Ráðlagður skammtur dolutegravirs er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring handa sjúklingum sem taka etravirin án örvaðra prótasahemla. Þar sem Dovato er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegraviri u.þ.b. 12 klst. eftir Dovato meðan á samhliðagjöf etravirins án örvaðs prótasahemils stendur (annað lyf með dolutegraviri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Darunavir+ritonavir+etravirin/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Efavirenz/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (söguleg viðmiðun) (virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagður skammtur dolutegravirs er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða efavirenz. Þar sem Dovato er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegraviri u.þ.b. 12 klst. eftir Dovato meðan á samhliðagjöf efavirenz stendur (annað lyf með dolutegraviri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Nevirapin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ekki rannsakað, búist er við svipaðri lækkun útsetningar og kemur fram með efavirensi vegna virkjunar)	Ráðlagður skammtur dolutegravirs er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða nevirapini. Þar sem Dovato er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegraviri u.þ.b. 12 klst. eftir Dovato meðan á samhliðagjöf nevirapins stendur (annað lyf með

		dolutegraviri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Rilpivirin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Núkleósíða bakritahemlar (NRTIs)</i>		
Tenofovir disoproxil Emtricitabin, didanosin, stavudin, tenofovir alafenamid, zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ Milliverkun ekki rannsökuð	Ekki þarf að aðlaga skammta þegar Dovato er gefið með tenofoviri, didanosini, stavudini eða zidovudini. Notkun Dovato er ekki ráðlögð í samsetningum með lyfjum sem innihalda emtricitabin, þar sem bæði lamivudin (í Dovato) og emtricitabin eru cýtidín-hliðstæður (þ.e. hætta á milliverkunum innan frumu) sjá kafla 4.4.
<i>Prótasahemlar</i>		
Atazanavir/Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (söguleg viðmiðun) (hemlun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Atazanavir+ ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Tipranavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ráðlagður skammtur dolutegravirs er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða tipranaviri/ritonaviri. Þar sem Dovato er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegraviri u.þ.b. 12 klst. eftir Dovato meðan á samhliðagjöf tipranavirs/ritonavirs stendur (annað lyf með dolutegraviri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔	Fosamprenavir/ritonavir dregur úr þéttni dolutegravirs en, á grundvelli takmarkaðra upplýsinga, leiddi ekki til minni verkunar í III. stigs rannsóknum. Ekki þarf að aðlaga skammta.

	(virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Önnur veirulyf		
Daclatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir breytti ekki plasmabéttni dolutegravirs að marki sem taldist skipta klínískt máli. Dolutegravir breytti ekki plasmabéttni daclatasvirs. Ekki þarf að aðlaga skammta.
Ledipasvir/Sofosbuvir/ Lamivudin (ásamt abacaviri)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Sofosbuvir/ Velpatasvir/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Ribavirin	Milliverkun ekki rannsökuð. Milliverkun sem skiptir klínískt máli ólíkleg.	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Sýkingalyf		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (Co-trimoxazole)/Lamivudin (160 mg/800 mg einu sinni á sólarhring í 5 daga/300 mg stakur skammtur)	Lamivudin: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (hemlun lífrænnar katjónaferju)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Lyf við mýkóbakteríum		
Rifampicin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72%	Ráðlagður skammtur dolutegravirs er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða rifampicini. Þar sem Dovato er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með

	(virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	50 mg af dolutegraviri u.þ.b. 12 klst. eftir Dovato meðan á samhliðagjöf rifampicins stendur (annað lyf með dolutegraviri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Rifabutin/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (virkjun UGT1A1 og CYP3A ensíma)	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Krampaleysandi lyf		
Carbamazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Ráðlagður skammtur dolutegravirs er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða þessum efnaskiptavirkjum. Þar sem Dovato er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegraviri u.þ.b. 12 klst. eftir Dovato meðan á samhliðagjöf þessara efnaskiptavirkja stendur (annað lyf með dolutegraviri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Phenobarbital/Dolutegravir Phenytoin/Dolutegravir Oxcarbazepin/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ekki rannsakað, búist við lækkun vegna virkjunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, búist er við svipaðri lækkun útsetningar og fram kemur með carbamazepini).	Ráðlagður skammtur dolutegravirs er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða þessum efnaskiptavirkjum. Þar sem Dovato er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegraviri u.þ.b. 12 klst. eftir Dovato meðan á samhliðagjöf þessara efnaskiptavirkja stendur (annað lyf með dolutegraviri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
Andhistamín (histamín H2-viðtakameklar)		
Ranitidin	Milliverkun ekki rannsökuð. Klínískt marktæk milliverkun ólíkleg.	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Cimetidin	Milliverkun ekki rannsökuð. Klínískt marktæk milliverkun ólíkleg.	Ekki þarf að aðlaga skammta.
Frumuskemmandi lyf		
Cladribin/Lamivudin	Milliverkun ekki rannsökuð. <i>In vitro</i> hamlar lamivudin fosfórun cladribins innan frumu sem leiðir til hugsanlegrar hættu á verkunartapi cladribins við samsetningu við klínískar aðstæður. Nokkrar klínískar niðurstöður styðja einnig mögulega milliverkun lamivudins og cladribins.	Samhliðanotkun Dovato og cladribins er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
Ýmis lyf		
Sorbitól		

Sorbitól lausn (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g)/Lamivudin	Stakur skammtur af lamivudin mixtúru, lausn 300 mg. Lamivudin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%; 55%.	Ef hægt er skal forðast langtímagjöf samhliða Dovato og lyfja sem innihalda sorbitól eða annað fjölkóhól með osmósuverkun eða einsykrú alkóhól (t.d. xylítól, mannítól, laktítól, maltítól). Íhuga skal tíðara eftirlit með HIV-1 veirumagni þegar ekki verður komist hjá langtímagjöf samhliða.
<i>Kalíumgangalokar</i>		
Fampridin (einnig þekkt sem dalfampridin)/Dolutegravir	Fampridin ↑	Notkun samhliða dolutegraviri getur hugsanlega valdið krömpum vegna aukinnar plasmáþéttni fampridins vegna hömlunar OCT2 flutningspróteins; samhliðanotkun hefur ekki verið rannsökuð. Frábending er fyrir samhliðanotkun fampridins og Dovato (sjá kafla 4.3).
<i>Sýrubindandi lyf og bætiefni</i>		
Magnesium/sýrubindandi lyf sem innihalda ál/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Komplexbinding við fjölgildar jónir)	Magnesium/sýrubindandi lyf sem innihalda ál skal taka vel aðgreind í tíma frá gjöf Dovato (lágmark 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir).
Kalsíumuppbót/Dolutegravir (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplexbinding við fjölgildar jónir)	- Fæðubótarefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesium má taka samtímis Dovato þegar það er tekið með mat. - Ef Dovato er tekið við fastandi aðstæður er ráðlagt að taka slík uppbótarefni a.m.k. 2 klst. eftir eða 6 klst. fyrir Dovato.
Járnuppbót/Dolutegravir (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplexbinding við fjölgildar jónir)	Tilgreind lækkun í útsetningu fyrir dolutegraviri kom fram þegar inntaka á dolutegraviri og þessum uppbótarefnum var við fastandi aðstæður. Með mat voru breytingar í útsetningu eftir inntöku ásamt kalsíum- eða járnuppbót aðlagðar samkvæmt áhrifum matar sem leiddi til útsetningar dolutegravirs sem var svipuð þeirri sem kom fram í fastandi ástandi.
Fjölvítamín (sem innihalda kalsíum, járn og magnesium) /Dolutegravir (fastandi inntaka)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Komplexbinding við fjölgildar jónir)	Tilgreind lækkun í útsetningu fyrir dolutegraviri kom fram þegar inntaka á dolutegraviri og þessum uppbótarefnum var við fastandi aðstæður. Með mat voru breytingar í útsetningu eftir inntöku ásamt kalsíum- eða járnuppbót aðlagðar samkvæmt áhrifum matar sem leiddi til útsetningar dolutegravirs sem var svipuð þeirri sem kom fram í fastandi ástandi.
<i>Prótónpumpuhemlar</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Barksterar</i>		
Prednison/Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Ekki þarf að aðlaga skammta.
<i>Sykursýkislyf</i>		
Metformin/Dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ef gefið samhliða dolutegraviri 50 mg einu sinni á sólarhring:	Íhuga á skammtaaðlögun metformins þegar meðferð með Dovato hefst og þegar henni er lokið til að viðhalda blóðsykursstjórn. Hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi á að íhuga

	Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Ef gefið samhliða dolutegraviri 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	skammtaaðlögun metformins við samhliða gjöf Dovato vegna aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi vegna aukinnar þéttni metformins (kafla 4.4).
<i>Jurtalyf</i>		
Jóhannesarjurt/Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir lækkun vegna virkjunar UGT1A1 og CYP3A ensíma, gert er ráð fyrir svipaðri lækkun á útsetningu og kemur fram með carbamazepini).	Ráðlagður skammtur dolutegravirs er 50 mg tvisvar sinnum á sólarhring þegar það er gefið samhliða jóhannesarjurt. Þar sem Dovato er tafla með föstum skammti skal gefa viðbótartöflu með 50 mg af dolutegraviri u.þ.b. 12 klst. eftir Dovato meðan á samhliðagjöf jóhannesarjurtar stendur (annað lyf með dolutegraviri er fánlegt vegna þessarar aðlögunar á skammti, sjá kafla 4.2).
<i>Getnaðarvarnarylf til inntöku</i>		
Ethinylestradiol (EE) og norgestromin (NGMN)/Dolutegravir	Áhrif dolutegravirs: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Áhrif dolutegravirs: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir hafði engin lyfhrif á gulbúsörvandi hormón (LH), eggbúsörvandi hormón (FSH) og prógesterón. Ekki þarf að aðlaga skammta getnaðarvarnarylfja til inntöku við samhliðagjöf með Dovato.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konum sem geta orðið þungaðar á að veita ráðgjöf varðandi hugsanlega hættu á göllum í taugapípu við notkun dolutegravirs (hluti af Dovato, sjá hér á eftir), m.a. á að íhuga örugga getnaðarvörn.

Ef þungun er fyrirhuguð á að ræða við sjúklinginn um ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með Dovato.

Meðganga

Öryggi og verkun tvíþættrar meðferðaráætlunar á meðgöngu hefur ekki verið rannsökuð.

Reynsla hjá mönnum fengin úr rannsókn á eftirliti með fæðingum í Botswana sýnir lítilsháttar aukningu á göllum í taugapípu; 7 tilvik í 3.591 fæðingu (0,19%; 95% CI 0,09%; 0,40%) hjá börnum mæðra sem voru á meðferð sem innihélt dolutegravir við getnað samanborið við 21 tilvik í 19.361 fæðingu (0,11%; 95% CI 0,07%; 0,17%) hjá börnum mæðra sem ekki notuðu dolutegravir við getnað.

Tíðni galla í taugapípu er almennt 0,5-1 tilvik fyrir hver 1.000 lifandi fædd börn (0,05-0,1%). Yfirleitt koma gallar í taugapípu fram á fyrstu 4 vikum þroskaskeiðs fósturs (u.þ.b. 6 vikum eftir síðustu blæðingar). Við staðfesta þungun á fyrsta þriðjungi meðan á meðferð með Dovato stendur verður að ræða við sjúklinginn um ávinning og áhættu af áframhaldandi meðferð með Dovato miðað við að skipta yfir í aðra retróveirumeðferð og taka meðgöngualdur ásamt því tímabili sem hætta á göllum í taugapípu er hvað mest með í reikninginn.

Greining upplýsinga úr gagnagrunni fyrir skráningu á notkun retróveirulyfja á meðgöngu (Antiretroviral Pregnancy Registry) benda ekki til aukinnar hættu á alvarlegum fæðingargöllum hjá meira en 600 konum sem fengu dolutegravir á meðgöngu, en eru sem stendur ófullnægjandi til að skoða með tilliti til hættu á göllum í taugapípu.

Í dýrarannsóknnum með dolutegraviri á eiturverkun á æxlun komu ekki fram aukaverkanir á þroska, þ.m.t. gallar á taugapípu (sjá kafla 5.3).

Engar sannanir sem benda til aukinnar hættu á eiturverkunum á fóstur/nýbura komu fram hjá fleiri en 1.000 nýburum mæðra sem notuðu dolutegravir á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu. Dovato má nota á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu þegar hugsanlegur ávinningur réttlætir mögulega hættu fyrir fóstrið.

Dolutegravir fer yfir fylgju hjá mönnum. Hjá barnshafandi konum með HIV var miðgildi þéttni dolutegravirs í naflastreng u.þ.b. 1,3-falt meiri samanborið við útlæga plasmabéttni hjá móður.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun dolutegravirs hjá nýburum.

Mikið magn upplýsinga um notkun lamivudins hjá barnshafandi konum (meira en 5.200 niðurstöður frá fyrsta þriðjungi) benda ekki til neinna vanskapandi áhrifa.

Dýrarannsóknir sýndu að lamivudin getur haft hamlandi áhrif á afritun DNA í frumum (sjá kafla 5.3). Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Truflun á starfsemi hvatbera

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* og *in vivo* að núkleósíð og núkleótíðahliðstæður valda, á misháu stigi, skemmdum á hvatberum. Greint hefur verið frá truflunum á starfsemi hvatbera hjá HIV-neikvæðum ungbörnum sem útsett voru fyrir núkleósíðahliðstæðum í móðurkviði og/eða eftir fæðingu (sjá kafla 4.4).

Brjóstgjöf

Dolutegravir skilst út í brjóstamjólk í litlu magni (sýnt hefur verið fram á hlutfall dolutegravirs í brjóstamjólk og plasma móður að miðgildi 0,033). Ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar um áhrif dolutegravirs á nýbura/ungbörn.

Samkvæmt yfir 200 pörum mæðra/barna sem fengu meðferð við HIV er þéttni lamivudins í sermi brjóstmylkinga mæðra sem fengu meðferð við HIV mjög lág (< 4% af þéttni í sermi móður) og minnkar smám saman niður í ógreinanlega þéttni þegar brjóstmylkingarnir ná 24 vikna aldri. Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar lamivudins hjá börnum sem eru yngri en 3 mánaða.

Mælt er með því að konur með HIV hafi börn sín ekki á brjósti til að forðast að bera HIV-smit áfram.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif dolutegravirs eða lamivudins á frjósemi hjá körlum og konum. Dýrarannsóknir benda ekki til áhrifa dolutegravirs eða lamivudins á frjósemi hjá karlkyns og kvenkyns dýrum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Dovato hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Upplýsa á sjúklinga um að greint hafi verið frá sundli og svefnhöfuga meðan á meðferð með dolutegraviri stendur. Við mat á hæfni sjúklings til aksturs og notkunar véla skal hafa í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanir Dovato.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru höfuðverkur (3%), niðurgangur (2%), ógleði (2%) og svefnleysi (2%).

Alvarlegustu aukaverkanir sem tilkynnt var um vegna dolutegravirs voru ofnæmisviðbrögð þ.m.t. útbrot og veruleg áhrif á lifur (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanirnar samkvæmt klínískri rannsókn og reynslu eftir markaðssetningu eru taldar upp í töflu 2 eftir líffærakerfum, líffæraflokki og tíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2: Tafla með samantekt á aukaverkunum Dovato samkvæmt klínískri rannsókn og reynslu eftir markaðssetningu Dovato og stakra þátta þess

Tíðni	Aukaverkanir
<i>Blóð og eitlar:</i>	
Sjaldgæfar:	daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð
Koma örsjaldan fyrir:	skortur á rauðum blóðkornum
<i>Ónæmiskerfi:</i>	
Sjaldgæfar:	ofnæmi (sjá kafla 4.4), ónæmisendurvirkjunarheilkenni (sjá kafla 4.4)
<i>Efnaskipti og næring:</i>	
Koma örsjaldan fyrir:	mjólkursýrublóðsýring
<i>Geðræn vandamál:</i>	
Algengar:	þunglyndi, kvíði, svefnleysi, óeðlilegar draumfarir
Sjaldgæfar:	sjálfsvígshugsanir*, sjálfsvígstilraunir*, felmturskast *einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.
Mjög sjaldgæfar:	sjálfsvíg* *einkum hjá sjúklingum með sögu um þunglyndi eða geðsjúkdóm.
<i>Taugakerfi:</i>	
Mjög algengar:	höfuðverkur
Algengar:	sundl, svefnhöfgi

Koma örsjaldan fyrir:	útlægur taugakvilli, náladofi
<i>Meltingarfæri:</i>	
Mjög algengar:	ógleði, niðurgangur
Algengar:	uppköst, vindgangur, kviðverkur/óþægindi í kvið
Mjög sjaldgæfar:	brisbólga
<i>Lifur og gall:</i>	
Algengar:	hækkun alanín amínótransferasa (ALAT) og/eða aspartat amínótransferasa (ASAT)
Sjaldgæfar:	lifrabólga
Mjög sjaldgæfar:	bráð lifrabilun ¹ , hækkað bilirúbín ²
<i>Húð og undirhúð:</i>	
Algengar:	útbrot, kláði, hárlos
Mjög sjaldgæfar:	ofnæmisbjúgur
<i>Stoðkerfi og bandvefur:</i>	
Algengar:	liðverkir, vöðvasjúkdómar (vöðvaverkir meðtaldir)
Mjög sjaldgæfar:	rákvöðvalýsa
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað:</i>	
Algengar:	þreyta
<i>Rannsóknaniðurstöður:</i>	
Algengar:	aukning kreatínínasa (CK), þyngdaraukning
Mjög sjaldgæfar:	hækkun amýlasa
<p>¹ Þessi aukaverkun kom fram við eftirlit eftir markaðssetningu með dolutegraviri í samsetningu með öðrum retróveirulyfjum (ARV). Tíðniflokkunin var metin mjög sjaldgæf á grundvelli tilkynninga eftir markaðssetningu.</p> <p>² Ásamt hækkun transamínasa.</p>	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Breytingar á rannsóknaniðurstöðum

Dolutegravir hefur verið tengt auknu kreatíníni í sermi sem kom fram á fyrstu viku meðferðar við gjöf samhliða öðrum retróveirulyfjum. Aukning kreatíníns í sermi varð á fyrstu fjórum vikum meðferðar með dolutegraviri og lamivudini og hélst stöðug í 48 vikur. Í sameinuðu GEMINI rannsóknunum var meðalbreyting frá upphafsgildi 10,3 míkromól/l (á bilinu: -36,3 míkromól/l til 55,7 míkromól/l) sem kom fram eftir 48 vikna meðferð. Þessar breytingar tengdust hömlun dolutegravirs á virkum flutningi nýrnapiplna á kreatíníni. Breytingarnar eru ekki taldar skipta máli klínískt og gefa ekki til kynna breytingu á gauksliunarhraða.

Samsýking af völdum lifrabólgu B eða C

Í III. stigs rannsóknnum á dolutegraviri einu sér, var sjúklingum með samhliða sýkingu af völdum lifrabólgu B og/eða C leyft að taka þátt að því gefnu að gildi lifrarprófa í upphafi væru ekki hærri en 5-föld eðlileg efri mörk (ULN). Í heildina var öryggi sjúklinga sem voru samtímis með lifrabólgu B og/eða C sýkingu svipað og kom fram hjá sjúklingum án lifrabólgu B eða C sýkingar, þó að tíðni óeðlilegra ASAT og ALAT gilda væri hærri í undirhópnum með lifrabólgu B og/eða C sýkingu en hjá öllum meðferðarhópnum. Hækkun lifrarprófa í samræmi við ónæmisendurvirkjunarheilkenni kom fram hjá nokkrum þátttakendum með lifrabólgu B og/eða C sýkingu samtímis við upphaf meðferðar með dolutegraviri, sérstaklega hjá þeim sem hættu meðferð við lifrabólgu B (sjá kafla 4.4).

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og magn af blóðfitum og glúkósa getur aukist meðan á meðferð með rétóveirulyfjum stendur (sjá kafla 4.4).

Beindrep

Greint hefur verið frá tilvikum beindreps, sérstaklega hjá sjúklingum með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV sjúkdóm eða langtíma útsetningu fyrir samsettri meðferð með rétóveirulyfjum. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Ónæmissvörunarheilkenni

Hjá sjúklingum með HIV sýkingu með alvarlegan ónæmisbrest þegar samsett meðferð með rétóveirulyfjum er hafin geta orðið bólguviðbrögð við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Tilkynnt hefur verið um sjálfsofnæmissjúkdóma (svo sem Graves-sjúkdóm og sjálfsnæmis lifrabólgu). Tíminn sem tilgreindur hefur verið þar til þeir koma fram er samt breytilegur og getur verið margir mánuðir frá því að meðferð er hafin (sjá kafla 4.4).

Börn

Engin gögn eru fyrirleggjandi úr klínískum rannsóknum um verkun Dovato hjá börnum. Hvor þáttur fyrir sig hefur verið rannsakaður hjá unglingum (12 til 17 ára).

Á grundvelli takmarkaðra gagna frá dolutegraviri einu sér eða lamivudini einu sér, notað í samsetningu með öðrum rétóveirulyfjum við meðferð hjá unglingum (12 til 17 ára) eru engar frekari tegundir af aukaverkunum umfram þær sem koma fram hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin sérstök einkenni eða teikn er þekkt eftir bráða ofskömmun dolutegravirs eða lamivudins fyrir utan það sem talið er upp sem aukaverkanir.

Engin sérstök meðferð er við ofskömmun Dovato. Við ofskömmun á sjúklingurinn að fá stuðningsmeðferð ásamt viðeigandi eftirliti eftir þörfum. Þar sem hægt er að fjarlægja lamivudin með skilun mætti nota samfellda blóðskilun sem meðferð við ofskömmun þó að það hafi ekki verið rannsakað. Þar sem dolutegravir er mikið próteinbundið í plasma er ólíklegt að hægt sé að fjarlægja það með skilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, veirulyf til meðferðar á HIV-sýkingum, blöndur. ATC-flokkur: J05AR25.

Verkunarháttur

Dolutegravir hamlar HIV-integrasa með því að bindast virku seti integrasans og blokka flutningsþrep DNA samþættingar retróveiru sem er nauðsynlegt fyrir endurmyndun HIV.

Lamivudín hamlar, fyrir tilstilli virka 5-þrífosfats umbrotsefnisins (hliðstæða cytidíns), bakritun á HIV-1 og HIV-2 með því að fella einfosfatið inn í DNA veirukeðjuna sem stöðvar lengingu keðjunnar. Lamivudín þrífosfat hefur marktækt minni sækni í hýsilfrumu DNA pólýmerasa.

Lyfhrif

Veiruhamlandi áhrif í frumuræktunum

Sýnt hefur verið fram á að dolutegravir og lamivudín hamli afritun rannsóknastofustofna (lab-strains) og klínískra stofna HIV í fjölda frumugerða, þar með taldar ummyndaðar T frumulínur, línur afleiddar af einkjörnungum/gleypifrumum og frumræktunum af virkjuðum einkjarnafrumum útæðablóðs (peripheral blood mononuclear cells, PMBC) og einkjörnungum/gleypifrumum. Þéttni virks efnis sem þarf til að hafa áhrif á veiruafrítun um 50% (IC₅₀ – helmings hámarksþéttni hömlunar) var mismunandi eftir gerð veiru og hýsilfrumu.

IC₅₀ fyrir dolutegravir í ýmsum rannsóknastofustofnum sem notuðu PBMC var 0,5 nM og var á bilinu 0,7-2 nM þegar MT-4 frumur voru notaðar. Svipuð gildi IC₅₀ komu fram fyrir klíníska stofna án meiriháttar mismunar á milli undirflokka; í safni 24 HIV-1 stofna af flokkum A, B, C, D, E, F og G og hópi O var meðalgildi IC₅₀ 0,2 nM (á bilinu 0,02-2,14). Meðalgildi IC₅₀ fyrir 3 HIV-2 stofna var 0,18 nM (á bilinu 0,09-0,61).

Miðgildi eða meðaltal IC₅₀ fyrir lamivudín gagnvart HIV-1 rannsóknastofustofnum var á bilinu 0,007 til 2,3 µM. Meðalgildi IC₅₀ gagnvart HIV-2 rannsóknastofustofnum (LAV2 og EHO) var á bilinu 0,16 til 0,51 µM fyrir lamivudín. IC₅₀ gildi fyrir lamivudín gagnvart HIV-1 undirflokkum (A-G) var á bilinu 0,001 til 0,170 µM, gagnvart hópi O frá 0,030 til 0,160 µM og gagnvart HIV-2 stofnum frá 0,002 til 0,120 µM í einkjarnafrumum útæðablóðs.

HIV-1 stofnar (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; og undirflokkur C eða CRF_AC, n=13) frá 37 sjúklingum í Afríku og Asíu sem ekki höfðu fengið meðferð voru næmir fyrir lamivudíni (IC₅₀ breytingar < 3,0-faldar). Stofnar af hópi O frá sjúklingum sem ekki höfðu fengið veirulyf voru mjög næmir fyrir lamivudíni.

Áhrif sermis úr mönnum

Í 100% sermi frá mönnum var meðaltal tilfærslu á virkni dolutegravirs 75-föld, sem leiddi til prótein leiðréttingar á IC₉₀ sem nam 0,064 míkróg/ml. Lamivudín hafði línuleg lyfjahvörf á meðferðarskammtabilinu og sýndi litla próteinbindingu í plasma (minna en 36%).

Ónæmi

Dovato er ætlað til meðferðar þegar ekki er fyrir hendi þekkt ónæmi eða grunur um ónæmi gegn integrasahemlum og lamivudíni (sjá kafla 4.1). Sjá samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir dolutegravir og lamivudín vegna *in vitro* ónæmis og krossónæmis fyrir öðrum integrasahemlum og lyfjum í lyfjaflokki NRTI.

Enginn af einstaklingunum tólf í hópnum sem fékk dolutegravir auk lamivudín eða af einstaklingunum níu í dolutegravir auk tenofovir disoproxil/emtricitabin FDC hópnum sem náðu viðmiðum um veirufræðilega afturköllun í viku 144 í GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543) rannsóknunum, höfðu ónæmi sem hafði áhrif á meðferð integrasahemla eða lyfja í lyfjaflokki NRTI.

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður sem fengu dolutegravir + 2 NRTI-lyf í IIb. stigs og III. stigs rannsóknum kom ekki fram ónæmi fyrir lyfjum af flokki integrasahemla eða lyfjum í lyfjaflokki NRTI (n=1.118, eftirfylgni í 48-96 vikur).

Áhrif á hjartalínurit

Engin marktæk áhrif á QTc-bil komu fram með dolutegraviri með um þrisvar sinnum stærri skömmtum en við klíníska notkun. Svipuð rannsókn var ekki gerð með lamivudíni.

Verkun og öryggi

Einstaklingar sem ekki hafa fengið retróveirulyf áður

Verkun Dovato er studd með gögnum úr tveimur eins 148 vikna III. stigs slembiröðuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum til að sýna að verkun sé ekki lakari með samhliða hópum; GEMINI-1 (204861) og GEMINI-2 (205543). Í heildina fengu 1.433 fullorðnir einstaklingar með HIV-1 sýkingu sem ekki höfðu fengið retróveirulyfjameðferð áður, meðferð í rannsóknunum. Einstaklingar sem tóku þátt voru með plasma HIV-1 RNA við skimun sem nam 1.000 frumur/ml til ≤ 500.000 frumur/ml. Einstaklingum var slembiraðað til að fá tveggja lyfja meðferðaráætlun, annaðhvort dolutegravir 50 mg og lamivudin 300 mg einu sinni á sólarhring eða dolutegravir 50 mg og tenofovir disoproxil/emtricitabin 245/200 mg einu sinni á sólarhring. Aðalendapunktur verkunar í hvorri GEMINI rannsókn fyrir sig var hlutfall einstaklinga með plasma HIV-1 RNA < 50 eintök/ml í viku 48 (örreiknirit yfir ITT-E (intention-to-treat exposed) þýði). Tvíblindri meðferð var haldið áfram fram að viku 96 með opinni meðferð í kjölfarið fram að viku 148.

Við sameinaða greiningu í upphafi var miðgildi aldurs einstaklinga 33 ár, 15% voru konur, 69% voru af hvítum kynstofni, 9% voru með CDC stig 3 (alnæmi), 20% höfðu HIV-1 RNA > 100.000 eintök/ml og 8% höfðu CD4+ frumutalningu undir 200 frumum í mm^3 ; þessi einkenni voru svipuð á milli meðferðarhópa.

Í frumgreiningunni í viku 48 var dolutegravir auk lamivudins jafngilt dolutegraviri auk tenofovir disoproxili/emtricitabini FDC í rannsóknunum GEMINI-1 og GEMINI-2. Þetta var stutt af safngreiningu, sjá töflu 3.

Tafla 3 Veirufræðileg niðurstaða slembraðaðar meðferðar í GEMINI í viku 48 (örreiknirit)

	GEMINI-1 og GEMINI-2 sameinaðar upplýsingar*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA <50 eintök/ml	91%	93%
Meðferðarmismunur[†] (95% öryggisbil)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Ekki veirufræðileg svörun	3%	2%
<u>Ástæður</u>		
Upplýsingar á tímabilinu og ≥50 eintök/ml	1%	<1%
Hætti meðferð vegna skorts á verkun	<1%	<1%
Hætti meðferð af öðrum ástæðum og ≥50 eintök/ml	<1%	<1%
Breyting í ART	<1%	<1%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	6%	5%
<u>Ástæður</u>		
Hætti í rannsókn vegna aukaverkana eða dauða	1%	2%
Hætti í rannsókn af öðrum ástæðum	4%	3%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en er í rannsókninni	<1%	0%
HIV-1 RNA <50 eintök/ml skv. upphafsstýribreytum		
	n/N (%)	n/N (%)
Veirumagn í upphafi (eintök/ml)		
≤100.000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100.000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
Upphafsgildi CD4+ (frumur/ mm³)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
HIV-1 undirflokkur		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Aðrir	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Kyn		
Karl	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Kona	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Kynþáttur		
Hvítur	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afrískur-amerískur/afrískur uppruni/annar	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* Niðurstöður sameinaðrar greiningar eru hliðstæðar niðurstöðum hvorrar rannsóknar fyrir sig, þar sem aðalendapunktur (mismunur í hlutfalli <50 eintök/ml af ml plasma HIV-1 RNA eftir viku 48 á grundvelli örreiknirits fyrir dolutegravir auk lamivudins samanborið við dolutegravir auk tenofovir disoproxil /emtricitabins FDC) náðist. Leiðréttur mismunur var -2,6 (95% CI: -6,7; 1,5) fyrir GEMINI-1 og -0,7 (95% CI: -4,3; 2,9) fyrir GEMINI-2, með fyrirfram skilgreindum 10% mörkum fyrir jafngildi.

† Á grundvelli CMH-lagskiptrar greiningar sem leiðrétti fyrir eftirfarandi þáttum lagskiptingar við grunnlínu: Plasma HIV-1 RNA (≤100.000 frumur/ml samanborið við >100.000 frumur/ml) og CD4+ frumutalning (≤200 frumur/mm³ samanborið við >200 frumur/mm³). Sameinuð greining var einnig lagskipt eftir rannsókn. Greint með því að nota 10% mörk fyrir jafngildi.

N = Fjöldi einstaklinga í hverjum meðferðarhópi

Eftir 96 vikur og 144 vikur í GEMINI rannsóknunum voru lægri mörk 95% öryggisbils fyrir aðlagðan meðferðarmun hlutfalls einstaklinga með HIV-1 RNA <50 eintök/ml (Snapshot) hærrí en - 10% mörk fyrir jafngildi, í hvorri rannsókn fyrir sig sem og í sameinuðu greiningunni, sjá töflu 4.

Tafla 4 Veirufræðileg niðurstaða slembiraðaðar meðferðar í GEMINI í viku 96 og viku 144 (örreiknirit)

	GEMINI-1 og GEMINI-2 sameinaðar upplýsingar*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Vika 96		Vika 144	
HIV-1 RNA <50 eintök/ml	86%	90%	82%	84%
Meðferðarmismunur[†] (95% öryggisbil)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Ekki veirufræðileg svörun	3%	2%	3%	3%
<u>Ástæður</u>				
Upplýsingar á tímabilinu og ≥ 50 eintök/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Hætti meðferð vegna skorts á verkun	1%	<1%	1%	<1%
Hætti meðferð af öðrum ástæðum, ≥ 50 eintök/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Breyting í ART	<1%	<1%	<1%	<1%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 96/viku 144	11%	9%	15%	14%
<u>Ástæður</u>				
Hætti í rannsókn vegna aukaverkana eða dauða	3%	3%	4%	4%
Hætti í rannsókn af öðrum ástæðum	8%	5%	11%	9%
Mætti ekki í eftirfylgni	3%	1%	3%	3%
Dró samþykki tilbaka	3%	2%	4%	3%
Frávik frá rannsóknaráætlun	1%	1%	2%	1%
Ákvörðun læknis	1%	<1%	2%	1%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en er í rannsókninni	0%	<1%	<1%	<1%

* Niðurstöður sameinaðrar greiningar eru hliðstæðar niðurstöðum hvorrar rannsóknar fyrir sig.

† Á grundvelli CMH-lagskiptrar greiningar sem leiðrétti fyrir eftirfarandi þáttum lagskiptingar við grunnlínu: Plasma HIV-1 RNA (≤ 100.000 frumur/ml samanborið við > 100.000 frumur/ml) og CD4+ frumutalning (≤ 200 frumur/mm³ samanborið við > 200 frumur/mm³). Sameinuð greining var einnig lagskipt eftir rannsókn. Greint með því að nota 10% mörk fyrir jafngildi.

N = Fjöldi einstaklinga í hverjum meðferðarhópi

Meðalaukning CD4+ T frumutalningar í viku 144 var 302 frumur/mm³ hjá hópnum sem fékk dolutegravir auk lamivudins og 300 frumur/mm³ hjá hópnum sem fékk dolutegravir auk tenofovirs/emtricitabins.

Veirufræðilega bældir sjúklingar

Verkun dolutegravirs/lamivudins hjá þeim sem eru veirufræðilega bældir er studd af gögnum úr slembiraðaðri, opinni rannsókn (TANGO [204862]). Í rannsókninni fengu meðferð alls 741 fullorðinn einstaklingur með HIV-1 sýkingu án vísbendinga um ónæmi gegn lyfjum í flokki núkleósíða bakritahemla eða integrasahemla [INSTI] og sem voru á stöðugri bælandi meðferð sem byggði á tenefovir alafenamídi (TBR). Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 1:1 og fengu dolutegravir/lamivudin FDC eða héldu áfram á TBR í allt að 200 vikur. Slembiröðunin var lagskipt samkvæmt lyfjaflokki (core agent class) við upphaf (prótasahemill [PI], integrasahemill eða bakritahemill sem ekki er núkleósíð [NNRTI]). Aðalendapunktur verkunar var hlutfall einstaklinga með plasma HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml (ekki veirufræðileg svörun) samkvæmt flokkun örreiknirits (FDA Snapshot category) í viku 48 (leiðrétt fyrir þætti slembiraðaðrar lagskiptingar).

Við upphaf var miðgildi aldurs 39 ár, 8% voru konur og 21% af öðrum kynstofni en hvítum, 5% voru með CDC stig C (alnæmi) og hjá 98% þátttakenda var upphafsgildi CD4+ frumutalningar ≥ 200 frumur/mm³, þessi einkenni voru svipuð hjá meðferðarhópnum. Þátttakendur höfðu verið á

retróveirumeðferð í um 3 ár (miðgildi) fyrir dag 1. U.þ.b. 80% voru á TBR meðferð sem byggði á integrasahemlum (aðallega elvitegravir/c) við upphaf.

Í 48 vikna frumgreiningunni var dolutegravir/lamivudín jafngilt TBR þar sem meðferðarbrestur (HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml) kom fram hjá <1% einstaklinga í báðum hópum (tafla 5).

Tafla 5 Veirufræðileg niðurstaða slembiraðaðar meðferðar í TANGO í viku 48 (örreiknirit)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 eintök/ml*	93%	93%
Ekki veirufræðileg svörun (≥ 50 eintök/ml)**	<1%	<1%
Meðferðarmismunur[†] (95% öryggisbil)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
<u>Ástæður fyrir ekki veirufræðilegri svörun:</u>		
Upplýsingar á tímabilinu og ≥ 50 eintök/ml	0%	0%
Hætti meðferð vegna skorts á verkun	0%	<1%
Hætti meðferð af öðrum ástæðum og ≥ 50 eintök/ml	<1%	0%
Breytingar í ART	0%	0%
Engar veirufræðilegar upplýsingar í viku 48	7%	6%
<u>Ástæður</u>		
Hætti í rannsókn vegna aukaverkana eða dauða	3%	<1%
Hætti í rannsókn af öðrum ástæðum	3%	6%
Upplýsingar vantar fyrir tímabilið en er í rannsókninni	0%	<1%

*Á grundvelli 8% marka fyrir jafngildi, DTG/3TC er jafngilt TBR í viku 48 í aukagreiningu (hlutfall einstaklinga sem ná <50 eintökum/ml plasma HIV-1 RNA).

**Á grundvelli 4% marka fyrir jafngildi, DTG/3TC er jafngilt TBR í viku 48 í frumgreiningunni (hlutfall einstaklinga með plasma HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml).

†Á grundvelli CMH-lagskiptrar greiningar sem leiðrétti fyrir þriðja lyfjaflokk við upphaf (baseline third agent class) (PI, NNRTI, INSTI).

N = Fjöldi einstaklinga í hverjum meðferðarhópi; TBR = meðferð sem byggist á tenofovir alafenamídi.

Niðurstöður meðferðar hjá meðferðarhópum í viku 48 voru svipaðar m.t.t. lagskiptingarþáttarins, þriðja lyfjaflokks við upphaf og hjá undirhópum skiptum eftir aldri, kyni, kynþætti, upphafsgildi CD4+ frumutalningar, CDC HIV sjúkdómsstigi og þjóðlöndum. Miðgildi breytingar frá upphafsgildi fyrir CD4+ frumutalningu í viku 48 var 22,5 frumur á mm³ hjá einstaklingum sem skiptu í dolutegravir/lamivudín og 11,0 frumur á mm³ hjá þeim sem voru áfram á TBR.

Eftir 96 vikur í TANGO rannsókninni var hlutfall einstaklinga með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml (Snapshot) 0,3% í dolutegravir/lamivudín hópnum og 1,1% í TBR hópnum. Á grundvelli 4% marka fyrir jafngildi var dolutegravir/lamivudín áfram jafngilt TBR þar sem efri mörk 95% öryggisbilsins fyrir aðlagðan meðferðarmun (-2,0%; 0,4%) voru lægri en 4% fyrir ITT-E (intention-to-treat exposed) þýðið.

Miðgildi breytingar frá upphafsgildi fyrir CD4+ T-frumutalningu í viku 96 var 61 fruma/mm³ hjá dolutegravir/lamivudín hópnum og 45 frumur/mm³ hjá TBR hópnum.

Eftir 144 vikur var hlutfall einstaklinga með HIV-1 RNA ≥ 50 eintök/ml (Snapshot) 0,3% í dolutegravir/lamivudín hópnum og 1,3% í TBR hópnum. Á grundvelli 4% marka fyrir jafngildi var dolutegravir/lamivudín áfram jafngilt TBR þar sem efri mörk 95% öryggisbilsins fyrir aðlagðan meðferðarmun (-2,4%; 0,2%) voru lægri en 4% fyrir ITT-E þýðið.

Miðgildi breytingar frá upphafsgildi fyrir CD4+ T-frumutalningu í viku 144 var 36 frumur/mm³ hjá dolutegravir/lamivudín hópnum og 35 frumur/mm³ hjá TBR hópnum.

Börn

Verkun Dovato, eða tveggja þátta samsetning dolutegravirs auk lamivudins (sem stakir lyfjapættir) hefur hvorki verið rannsökuð hjá börnum né unglingum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Dovato hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð HIV sýkingar.

5.2 Lyfjahvörf

Þegar Dovato var borið saman við dolutegravir 50 mg gefið samhliða lamivudini 300 mg við fastandi aðstæður náðist jafngildi með tilliti til C_{max} fyrir dolutegravir. AUC_{0-t} fyrir dolutegravir var 16% hærra fyrir Dovato en fyrir dolutegravir 50 mg ásamt lamivudini 300 mg. Þessi aukning er ekki talin skipta klínísku máli.

Þegar Dovato var borið saman við lamivudin 300 mg gefið samhliða dolutegraviri 50 mg við fastandi aðstæður náðist AUC jafngildi fyrir lamivudin. C_{max} fyrir lamivudin í Dovato var 32% hærra en fyrir lamivudin 300 mg gefið samhliða dolutegraviri 50 mg. Hærra gildi fyrir C_{max} fyrir lamivudin er ekki talið klínískt mikilvægt.

Frásog

Dolutegravir og lamivudin frásogast hratt eftir inntöku. Nýting dolutegravirs hefur ekki verið staðfest. Hjá fullorðnum er nýting lamivudins eftir inntöku um það bil 80-85%. Fyrir Dovato er miðgildi tíma fram að hámarks plasmabéttni (t_{max}) 2,5 klst. fyrir dolutegravir og 1,0 klst. fyrir lamivudin eftir skammta við fastandi aðstæður.

Útsetning fyrir dolutegraviri var almennt svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með HIV-1 sýkingu. Eftir gjöf dolutegravirs 50 mg einu sinni á sólarhring hjá fullorðnum einstaklingum með HIV-1 sýkingu var jafnvægi fyrir færíbreytur lyfjahvarfa (margfeldismeðaltal (geometric mean) [%CV]) á grundvelli greiningar á lyfjahvörfum hjá þýði $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) míkrog.h/ml, $C_{max} = 3,67$ (20) míkrog/ml og $C_{min} = 1,11$ (46) míkrog/ml. Eftir endurtekna gjöf lamivudins 300 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í sjö daga er meðaltal (CV) jafnvægis C_{max} 2,04 míkrog/ml (26%) og meðaltal (CV) $AUC_{(0-24)}$ er 8,87 míkrog.h/ml (21%).

Gjöf af stakri töflu af Dovato með fituríkri máltíð jók $AUC_{(0-\infty)}$ fyrir dolutegravir um 33% og C_{max} um 21% og minnkaði C_{max} fyrir lamivudin um 30% samanborið við fastandi aðstæður. Fiturík máltíð hafði ekki áhrif á $AUC_{(0-\infty)}$ fyrir lamivudin. Þessar breytingar eru ekki klínískt marktækar. Gefa má Dovato með eða án matar.

Dreifing

Sýndardreifingarrúmmál dolutegravirs (Vd/F) er 17-20 l. Rannsóknir með lamivudini í bláæð sýndu að meðaltal sýndardreifingarrúmmáls fyrir lamivudin er 1,3 l/kg.

Á grundvelli *in vitro* upplýsinga er dolutegravir mjög mikið bundið (> 99%) plasmapróteinum manna. Binding dolutegravirs við plasmaprótein er óháð þéttni dolutegravirs. Hlutfall heildarþéttni lyfjatengdar geislavirkni í blóði og plasma var að meðaltali á milli 0,441 til 0,535 sem gefur til kynna lágmarkstengsl geislavirkni við þætti blóðfrumna. Hlutfall óbundins dolutegravirs í plasma jókst við lág gildi sermisalbúmíns (<35 g/l) eins og sést hjá einstaklingum með miðlungsmikla skerðingu lifrarstarfsemi. Lamivudin hefur línuleg lyfjahvörf á meðferðaskammtabili og er að takmörkuðu leyti bundið próteini í plasma *in vitro* (< 16%- 36% við sermisalbúmín).

Dolutegravir og lamivudin eru til staðar í heila- og mænuvökva. Hjá 13 einstaklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð sem voru á stöðugri dolutegravir auk abacavir/lamivudin meðferð var þéttni dolutegravirs í heila- og mænuvökva að meðaltali 18 ng/ml (sambærilegt við óbundna plasmabéttni og yfir IC_{50}). Meðalhlutfall heila- og mænuvökva/þéttni lamivudins í sermi 2-4 klst. eftir gjöf var um það

bil 12%. Raunveruleg gegnferð lamivudins í heila-og mænuvökva og samband við klínísk áhrif er ekki þekkt.

Dolutegravir er til staðar í kynfærum kvenna og karla. AUC í legháls- leggangavökva, leghálsvef og leggangavef var 6-10% af samsvarandi plasmabéttni við jafnvægi. AUC í sæði var 7% og í endaparmsvef 17% af samsvarandi plasmabéttni við jafnvægi.

Umbrot

Umbrot dolutegravirs er aðallega fyrir tilstilli UGT1A1 og að litlu leyti CYP3A (9,7% af heildarskammti sem gefinn er í jafnvægisþéttirannsókn (mass balance study)) hjá mönnum. Dolutegravir er aðalefnið sem finnst í plasma. Brotthvarf óbreytts virks efnis um nýru er lítið (<1% af skammti). Fimmtíu og þrjú prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út óbreytt í hægðum. Ekki er vitað hvort þetta er allt eða að hluta ófrásogað virkt efni eða útskilnaður á glúkúróníðsamtengingu með galli, sem getur umbrotnað frekar og myndað upphaflega lyfið í þörmum. Þrjátíu og tvö prósent af heildarskammti til inntöku eru skilin út í þvagi aðallega sem eterglúkúróníð dolutegravirs (18,9% af heildarskammti), N-alkýlsvipt umbrotsefni (3,6% af heildarskammti) og umbrotsefni myndað með oxun við benzýlkolefnið (3,0% af heildarskammti).

Umbrot er minniháttar leið við brotthvarf lamivudins. Lamivudin er að stærstum hluta losað óbreytt með útskilnaði um nýru. Líkurnar á milliverkunum lamivudins við önnur lyf í tengslum við umbrot eru litlar vegna lítills umbrots í lifur (5-10%).

Milliverkanir lyfja

In vitro sýndi dolutegravir engin eða lítil bein hindrandi áhrif ($IC_{50} > 50 \mu M$) á cytochróm ensímin P_{450} (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 (uridine diphosphate glucuronosyl transferase) eða UGT2B7, eða ferjurnar Pgp, BCRP, BSEP, OATP (organic anion transporting polypeptide) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 (multidrug resistance-associated protein) og MRP4. *In vitro* virkjar dolutegravir ekki CYP1A2, CYP2B6 eða CYP3A4. Samkvæmt þessum upplýsingum er ekki gert ráð fyrir að dolutegravir hafi áhrif á lyfjahvörf lyfja sem eru hvarfefni helstu ensíma eða ferja (sjá kafla 4.5).

In vitro var dolutegravir ekki hvarfefni OATP 1B1, OATP 1B3 eða OCT 1 úr mönnum.

In vitro hamlaði lamivudin ekki eða virkjaði CYP ensím (svo sem CYP3A4, CYP2C9 eða CYP2D6) og hafði engin eða veik hamlandi áhrif á OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 og MATE2-K. Því er ekki gert ráð fyrir að lamivudin hafi áhrif á plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni þessara ensíma eða ferja.

Umbrot lamivudins var ekki marktækt fyrir tilstilli CYP ensíma.

Brotthvarf

Lokahelmingunartími dolutegravirs er ~14 klst. Úthreinsun eftir inntöku (CL/F) er um það bil 1 l/klst. hjá sjúklingum með HIV-sýkingu samkvæmt greiningu á lyfjahvörfum hjá þýði.

Framkominn helmingunartími brotthvarfs lamivudins er 18 til 19 klst. Hjá sjúklingum sem fengu lamivudin 300 mg einu sinni á sólarhring var lokahelmingunartími lamivudin-þrífosfats innan frumu 16 til 19 klst. Meðaltími altækrar úthreinsunar lamivudins er um það bil 0,32 l/klst./kg, aðallega með úthreinsun um nýru (> 70%) fyrir tilstilli lífrænna katjónaferja. Rannsóknir hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýna að skert nýrnastarfsemi hefur áhrif á brotthvarf lamivudins. Minnka þarf skammta hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín. (sjá kafla 4.2).

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Í slembiraðaðri rannsókn á skammtastærð þar sem einstaklingar með HIV-1 sýkingu fengu meðferð með dolutegraviri sem einlyfjameðferð (ING111521) komu fram hröð skammtaháð veiruhemjandiáhrif með meðalfækkun á HIV-1 RNA sem nam $2,5 \log_{10}$ á degi 11 með 50 mg skammti. Þessari veiruhemjandisvörðun var viðhaldið í 3 til 4 daga eftir síðasta skammt í hópnum sem fékk 50 mg.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Lyfjahlvörf dolutegravirs hjá 10 unglíngum (12 til 17 ára) með HIV-1 sýkingu sem hafa fengið retróveirulyfjameðferð áður sýndu að eftir inntöku dolutegravirs 50 mg einu sinni á sólarhring varð útsetning fyrir dolutegraviri sambærileg og hjá fullorðnum sem fengu dolutegravir 50 mg til inntöku einu sinni á sólarhring.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi hjá unglíngum sem fá daglega 300 mg skammt af lamivudini. Lyfjahvarfabreytur eru sambærilegar þeim sem greint hefur verið frá hjá fullorðnum.

Aldraðir

Samkvæmt þýðisgreiningu lyfjahvarfa dolutegravirs með notkun gagna frá HIV-1 sýktum fullorðnum hafði aldur engin áhrif sem skipta máli klínískt á útsetningu fyrir dolutegraviri.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahlvörf dolutegravirs og lamivudins hjá einstaklingum sem eru >65 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsinga um lyfjahlvörf dolutegravirs og lamivudins hefur verið aflað sitt í hvoru lagi.

Úthreinsun óbreytts virks efnis um nýru er minniháttar brotthvarfsleið dolutegravirs. Rannsókn á lyfjahlvörfum dolutegravirs var gerð hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.). Enginn klínískt mikilvægur munur á lyfjahlvörfum kom fram á milli einstaklinga með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.) og samsvarandi heilbrigðra einstaklinga. Dolutegravir hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum í skilun, þó að ekki sé búist við mismun á útsetningu.

Rannsóknir á lamivudini sýna að plasmabéttni (AUC) er aukin hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi vegna minni úthreinsunar.

Á grundvelli upplýsinga um lamivudin er notkun Dovato ekki ráðlögð hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.

Skert lifrastarfsemi

Upplýsinga um lyfjahlvörf dolutegravirs og lamivudins hefur verið aflað sitt í hvoru lagi.

Umbrot og brotthvarf dolutegravirs verða aðallega í lifur. Stakur 50 mg skammtur af dolutegraviri var gefinn 8 einstaklingum með meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh stig B) og 8 samsvarandi heilbrigðum fullorðnum sem viðmið. Þótt heildarbéttni dolutegravirs í plasma væri svipuð reyndist útsetning fyrir óbundnu dolutegraviri 1,5 til 2-falt meiri hjá þeim sem voru með meðalskerta lifrastarfsemi samanborið við heilbrigða einstaklinga. Skammtaáðlögun er ekki talin nauðsynleg hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi. Áhrif alvarlega skertrar lifrastarfsemi á lyfjahlvörf dolutegravirs hafa ekki verið rannsökuð.

Upplýsingar frá sjúklingum með meðalskerta til alvarlega skerta lifrastarfsemi sýna að lyfjahlvörf lamivudins verða ekki fyrir marktækum áhrifum vegna skertrar lifrastarfsemi.

Fjölbreytileiki lyfjaumbrotsensíma

Engin vísbending er um að algengur fjölbreytileiki lyfjaumbrotsensíma breyti lyfjahvörfum dolutegravirs að marki sem hefur klíniska þýðingu. Í safngreiningu þar sem stuðst var við lyfjaerfðafræðileg sýni sem safnað hafði verið í klínískum rannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum, höfðu einstaklingar með UGT1A1 (n=7) arfgerðir minna umbrot dolutegravirs með 32% minni úthreinsun dolutegravirs og 46% meira AUC samborið við einstaklinga með arfgerð sem tengd er eðlilegu umbroti fyrir tilstilli UGT1A1 (n=41).

Kyn

Þýðisgreining lyfjahvarfa með notkun samandreginna lyfjahvarfaupplýsinga úr klínískum rannsóknum þar sem dolutegravir eða lamivudín var gefið fullorðnum í samsetningu með öðrum retróveirulyfjum leiddi ekki í ljós nein klínískt mikilvæg áhrif kyns á útsetningu fyrir dolutegraviri eða lamivudíni. Engar vísbendingar eru um að aðlaga þurfi skammta af dolutegraviri eða lamivudíni á grundvelli áhrifa kyns á færribreytur lyfjahvarfa.

Kynþáttur

Þýðisgreining lyfjahvarfa með notkun samandreginna lyfjahvarfaupplýsinga úr klínískum rannsóknum þar sem dolutegravir var gefið fullorðnum í samsetningu með öðrum retróveirulyfjum leiddi ekki í ljós nein klínískt mikilvæg áhrif kynþáttar á útsetningu fyrir dolutegraviri. Lyfjahvörf dolutegravirs eftir stakan skammt til inntöku hjá japönskum einstaklingum virðast svipuð og þau sem koma fram í breytum hjá vestrænum (bandarískum) einstaklingum. Engar vísbendingar eru um að aðlaga þurfi skammta af dolutegraviri eða lamivudíni á grundvelli áhrifa kynþáttar á lyfjahvarfabreytur.

Samsýking af völdum lifrabólgu B eða C

Þýðisgreining lyfjahvarfa bendir til að sýking af lifrabólgu C samhliða hafi engin áhrif á útsetningu fyrir dolutegraviri sem skiptir máli klínískt. Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf eru fyrirbyggjandi um einstaklinga sem samhliða eru með sýkingu af lifrabólgu B (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um áhrif samsetningarinnar dolutegravirs og lamivudíns hjá dýrum.

Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Dolutegravir hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í *in vitro* prófum á bakteríum og ræktuðum spendýrafrumum og örkjarnaprófum hjá nagdýrum *in vivo*. Lamivudín olli ekki stökkbreytingum í bakteríuprófunum, en hamlaði eins og margar núkleósíðahliðstæður DNA afritun í frumum í spendýraprófum *in vitro*, svo sem í eitlaprófi á mús. Niðurstöður tveggja *in vivo* örkjarnaprófa hjá rottum með lamivudíni voru neikvæðar. Lamivudín hefur ekki sýnt eiturvekun á erfðaefni í *in vivo* rannsóknunum.

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif samsetningar dolutegravirs og lamivudíns hafa ekki verið prófuð. Dolutegravir var ekki krabbameinsvaldandi í langtímarannsóknum hjá mús og rottum. Í langtímarannsóknum á krabbameinsvaldandi verkun hjá mús og rottum, sýndi lamivudín til inntöku engin krabbameinsvaldandi áhrif.

Rannsóknir á eiturvekun á æxlun

Rannsóknir á eiturvekun á æxlun hjá dýrum sýndu að dolutegravir og lamivudín fara yfir fylgju.

Gjöf dolutegravirs til inntöku hjá ungafullum rottum í skömmtum allt að 1.000 mg/kg á sólarhring frá meðgöngudegi 6 til 17 hafði ekki eiturvekun á móður, eiturvekun á þroska eða vansköpunarvaldandi áhrif (37,2-föld klínísk útsetning við 50 mg stakan fastandi skammt hjá mönnum miðað við AUC). Gjölf dolutegravirs til inntöku hjá ungafullum kaninum í skömmtum allt að 1.000 mg/kg á sólarhring frá meðgöngudegi 6 til 18 hafði hvorki eiturvekun á þroska né vansköpunarvaldandi áhrif (0,55-föld

klínísk útsetning við 50 mg stakan fastandi skammt hjá mönnum miðað við AUC). Hjá kanínum komu eiturverkanir á móður (minni fæðuneysla, litlar/engar hægðir/þvag, skert þyngdaraukning) fram við 1.000 mg/kg (0,55-föld klínísk útsetning við 50 mg stakan fastandi skammt miðað við AUC).

Lamivudin hafði ekki vansköpunarvaldandi áhrif í dýrarannsóknunum en vísbendingar voru um snemmkominn dauða fósturvísa hjá kanínum við tiltölulega lága útsetningu, sambærilega við útsetningu hjá mönnum. Svipuð áhrif komu ekki fram hjá rottum, jafnvel við mikla altæka útsetningu.

Rannsókn á frjósemi hjá rottum sýndi að dolutegravir og lamivudin hafa engin áhrif á frjósemi karla eða kvendýra.

Eiturverkun eftir endurtekna skammta

Áhrif daglegrar meðferðar í langan tíma með stórum skömmtum af dolutegraviri hafa verið metin í rannsóknunum á eiturverkunum, eftir endurtekna skammta til inntöku hjá rottum (allt að 26 vikur) og hjá öpum (allt að 38 vikur). Helstu áhrif dolutegravirs voru óþol eða erting í meltingarvegi hjá rottum og öpum, við skammta sem gáfu altæka útsetningu sem var um 28,5-föld og 1,1-föld klínísk útsetning, tilgreint í sömu röð, við 50 mg stakan fastandi skammt hjá mönnum miðað við AUC. Þar sem óþol í meltingarvegi er talið stafa af staðbundinni gjöf virks efnis, eru mælikvarðarnir mg/kg eða mg/m² viðeigandi til að meta öryggismörk fyrir þessar eiturverkanir. Óþol í meltingarvegi kom fram hjá öpum við skammt sem jafngildir 30-földum skammti hjá mönnum í mg/kg (miðað við 50 kg mann) og 11-földum skammti hjá mönnum í mg/m² miðað við 50 mg klínískan dagskammt.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi
Natríumsterkjuglycolat
Magnesium sterat
Mannitol (E421)
Povidon (K29/32)
Natríumstearýlfumarat

Töfluhúð

Hypromellósi (E464)
Macrogol
Titandíoxíð (E171)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Glasapakking

3 ár.

Þynnupakkning

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Glasapakking

Ógagnsæ hvít HDPE (háþétni polyethylen) glös með polypropylen barnaöryggisloki með polyethylen hitainnsiglialagi. Hver pakkning er eitt glas með 30 filmuhúðuðum töflum.

Fjölpakkningar með 90 (3 glasapakkingar með 30) filmuhúðuðum töflum.

Þynnupakkning

Þynnurnar eru úr PCTFE (pólý(klórótríflúoróetýlen)), báðar hliðar eru plasthúðaðar með PVC (pólývínýlklóríð) filmu, innsiglaðar með barnheldri hitainnsiglaðri álþynnu sem töflunum er þrýst í gegnum. Hver þynnupakkning með 30 filmuhúðuðum töflum inniheldur fjórar þynnur með 7 filmuhúðuðum töflum og eina þynnu með 2 filmuhúðuðum töflum.

Fjölpakkning með 90 (3 þynnupakkningar með 30) filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 2019.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
YTRI ASKJA FYRIR GLAS (STAKAR PAKKNINGAR EINGÖNGU)

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir/lamivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1370/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

dovato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FYRIR GLAS (FJÖLPAKKNINGAR EINGÖNGU – MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir/lamivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölpakkning: 90 (3 pakkningar með 30) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1370/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

dovato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MILLIASKJA FYRIR GLAS (ÁN BLUE BOX – HLUTI AF FJÖLPAKKNINGU)

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir/lamivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur. Hluti af fjölpakkingu, má ekki selja eitt og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1370/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

dovato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

MERKIMIÐI Á GLAS

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg töflur
dolutegravir/lamivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA ÞYNNUPAKKNINGAR (STAKAR PAKKNINGAR EINGÖNGU)

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir/lamivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

3. HJÁLPAEFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1370/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

dovato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA ÞYNNUPAKKNINGAR (FJÖLPAKKNINGAR EINGÖNGU – MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir/lamivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 90 (3 þakkingar með 30) töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/19/1370/004

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

dovato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA ÞYNNUPAKKNING (ÁN BLUE BOX) – HLUÐI FJÖLPAKKNINGAR

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur
dolutegravir/lamivudin

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 töflur. Hluti fjölpakkningar, ekki má selja staka pakkningu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1370/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

dovato

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á ÞYNNU (þynnupakkning með 7 töflum)

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg töflur
dolutegravir/lamivudin

2. NAFN MARKADSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Má
Þri
Mi
Fi
Fö
Lau
Su

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM INNRI UMBÚÐUM

ÁLETRUN Á ÞYNNU (þynnupakkning með 2 töflum)

1. HEITI LYFS

Dovato 50 mg/300 mg töflur
dolutegravir/lamivudin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

ViiV Healthcare BV

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Dagur Undirstrikað autt svæði
Dagur Undirstrikað autt svæði

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Dovato 50 mg/300 mg filmuhúðaðar töflur dolutegravir/lamivudin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Dovato og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Dovato
3. Hvernig nota á Dovato
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Dovato
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Dovato og við hverju það er notað

Dovato er lyf sem inniheldur tvö virk efni sem notuð eru til meðferðar við HIV sýkingu: dolutegravir og lamivudin. Dolutegravir er í flokki retróveirulyfja sem kallast *integrasahemlar* (INI-lyf) og lamivudin er í flokki retróveirulyfja sem kallast *núkleósíð bakritahemlar* (NRTI-lyf).

Dovato er notað til meðferðar við HIV sýkingu hjá fullorðnum og unglíngum eldri en 12 ára sem vega að minnsta kosti 40 kg.

Dovato lækna ekki HIV sýkingu; það heldur fjölda veira í líkamanum niðri. Það hjálpar við að viðhalda fjölda CD4-frumna í blóðinu. CD4-frumur eru tegund hvítra blóðkorna sem er mikilvæg til að aðstoða líkamann við að verjast sýkingum.

Það svara ekki allir meðferð með Dovato á sama hátt. Læknirinn mun fylgjast með því hversu áhrifarík meðferðin er hjá þér.

2. Áður en byrjað er að nota Dovato

Ekki má nota Dovato

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir dolutegraviri eða lamivudini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú tekur lyf sem kallast **fampridin** (einnig þekkt sem dalfampridin; notað við MS-sjúkdómi)

→ **Ráðfærðu þig við lækninn** ef þú heldur að eitthvað af þessu eigi við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Sumir sem taka Dovato eða önnur samsett lyf við HIV eiga alvarlegar aukaverkanir frekar á hættu. Þú þarft að vita af aukinni áhættu:

- ef þú ert með miðlungsmikinn eða verulegan lifrarsjúkdóm
- ef þú hefur verið með lifrarsjúkdóm, þ.m.t. lifrabólgu B eða C (ef þú ert með lifrabólgu B sýkingu skaltu ekki hætta að taka Dovato án samráðs við lækninn þar sem lifrabólgan gæti komið aftur)
- ef þú ert með nýrnvandamál.

→ **Ráðfærðu þig við lækinn áður en Dovato er notað** ef eitthvað af þessu á við um þig. Þú getir þurft frekari skoðanir, þ.m.t. blóðpróf, á meðan þú tekur lyfið. Sjá nánari upplýsingar í kafla 4.

Ofnæmisviðbrögð

Dovato inniheldur dolutegravir. Dolutegravir getur valdið alvarlegum ofnæmisviðbrögðum. Þú þarft að þekkja og vera á varðbergi gagnvart mikilvægum merkjum og einkennum þegar þú notar Dovato.

→ **Lestu upplýsingarnar undir „Ofnæmisviðbrögð“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

Vertu á varðbergi gagnvart mikilvægum einkennum

Sumir sem fá lyf við HIV sýkingu fá aðra kvilla sem geta verið alvarlegir. Þeir geta m.a. verið:

- einkenni sýkinga og bólgu
- liðverkir, stirðleiki og vandamál tengd beinum.

Þú þarft að þekkja mikilvæg merki og einkenni til að vera á varðbergi gagnvart þeim þegar Dovato er notað.

→ **Lestu upplýsingarnar undir „Aðrar hugsanlegar aukaverkanir“ í kafla 4 í þessum fylgiseðli.**

Börn og unglingar

Þetta lyf er ekki ætlað börnum yngri en 12 ára eða unglíngum sem vega minna en 40 kg, því það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum sjúklingum.

Notkun annarra lyfja samhliða Dovato

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ekki taka Dovato með eftirtöldu lyfi:

- fampridini (einnig þekkt sem dalfampridin), notað við **MS-sjúkdómi**

Nokkur lyf geta haft áhrif á verkun Dovato eða aukið líkur á aukaverkunum. Einnig getur Dovato haft áhrif á verkun annarra lyfja.

Láttu lækinn vita ef þú notar einhver lyf í upptalningunni hér á eftir:

- metformin, við **sykursýki**
- **sýrubindandi lyf** við **meltingartruflunum** og **brjóstsviða**. **Ekki taka sýrubindandi lyf** 6 klst. áður en þú tekur Dovato og ekki fyrr en a.m.k. 2 klst. eftir að þú tekur það (sjá einnig kafla 3, „Hvernig nota á Dovato“)
- bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum. **Ef þú tekur Dovato með mat** getur þú tekið bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Dovato. **Ef þú tekur Dovato ekki með mat skaltu ekki taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum** 6 klst. áður en þú tekur Dovato og ekki fyrr en a.m.k. 2 klst. eftir að þú tekur það (sjá einnig kafla 3, „Hvernig nota á Dovato“)
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin eða tipranavir/ritonavir, við **HIV sýkingu**
- lyf (venjulega vökvar) sem innihalda sorbitól og önnur sykuralkóhól (svo sem xylitol, mannitol, lactitol eða maltitol), ef þau eru tekin reglulega
- cladribin, við **hvítblæði** eða **heila- og mænusiggi (MS-sjúkdómur)**
- rifampicin, við berklum og öðrum **bakteríusýkingum**
- fenytoin og fenobarbital, við **flogaveiki**
- oxcarbazepin og carbamazepin, við **flogaveiki** eða **geðhvörfum**
- **jóhannesarjurt** (*Hypericum perforatum*), jurtalyf við **þunglyndi**.

→ **Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita** ef þú notar eitthvert þessara lyfja. Læknirinn getur ákveðið að breyta skammtinum eða að þörf sé á viðbótareftirliti.

Meðganga

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð:

→ **Ræddu við lækinn** um áhættu og ávinning af notkun Dovato.

Notkun Dovato við getnað eða á fyrstu sex vikum meðgöngu getur aukið hættuna á fæðingargalla sem kallast galli í taugapípum, svo sem klofinn hryggur (vansköpun á mænu).

Ef þú gætir orðið þunguð á meðan þú tekur Dovato:

→ **Ræddu við lækinn** um það hvort þörf sé á getnaðarvörn eins og smökk eða getnaðarvarnartöflum.

Segðu læknum tafarlaust frá því ef þú verður þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Læknirinn mun endurskoða meðferðina. Ekki hætta að taka Dovato án samráðs við lækinn þar sem það getur skaðað þig og ófætt barnið.

Brjóstagjöf

Ekki er mælt með brjóstagjöf hjá konum með HIV þar sem HIV-smit getur borist til barnsins með brjóstamjólkinni.

Lítið magn af innihaldsefnum Dovato getur einnig borist í brjóstamjólkina.

Ef þú ert með barn á brjósti eða fhugar brjóstagjöf átt þú að **ræða það við lækinn eins fljótt og auðið er.**

Akstur og notkun véla

Dovato getur valdið sundli og haft aðrar aukaverkanir sem skerða árvekni.

→ Ekki aka eða nota vélar nema að þú sért viss um að finna ekki fyrir aukaverkunum lyfsins.

Dovato inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól af natríum (23 mg) í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Dovato

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

- Ráðlagður skammtur af Dovato er **ein tafla einu sinni á sólarhring.**

Gleypið töfluna með vökva. Dovato má taka með eða án matar.

Notkun handa unglíngum

Unglingar á aldrinum 12 til 17 ára og sem vega að minnsta kosti 40 kg geta eins og fullorðnir tekið eina töflu einu sinni á sólarhring.

Sýrubindandi lyf

Sýrubindandi lyf, við meltingartruflunum og brjóstsviða, geta stöðvað frásög Dovato í líkamanum og dregið úr áhrifum lyfsins.

Ekki taka sýrubindandi lyf 6 klst. áður en þú tekur Dovato og ekki fyrir en að minnsta kosti 2 klst. eftir að þú tekur lyfið. Þú getur tekið önnur lyf sem lækka sýrustig, svo sem ranitidin og omeprazol á sama tíma og Dovato.

→ Talaðu við lækinn til að fá frekari ráð varðandi notkun lyfja sem lækka sýrustig samhliða Dovato.

Bætiefni og fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum

Bætiefni og fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum geta stöðvað frásög Dovato í líkamanum og dregið úr áhrifum lyfsins.

Ef þú tekur Dovato með mat getur þú tekið uppþótarefni og fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum á sama tíma og Dovato. Ef þú tekur Dovato ekki með mat skaltu ekki taka bætiefni eða fjölvítamín sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum 6 klst. áður en þú tekur Dovato eða að minnsta kosti 2 klst. eftir að þú tekur lyfið.

→ Talaðu við lækinn til að fá frekari ráð varðandi notkun bætiefna og fjölvítamína sem innihalda kalsíum, járn eða magnesíum samhliða Dovato.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur of margar töflur af Dovato skaltu **leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi**. Ef hægt er skaltu sýna þeim Dovato-pakkann.

Ef gleymist að taka Dovato

Ef þú gleymir skammti skaltu taka hann eins fljótt og þú manst eftir honum. En ef taka skal næsta skammt innan 4 klst. skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Haltu síðan meðferðinni áfram eins og áður.

→ **Ekki á að tvöfalda skammt** til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ekki hætta að nota Dovato án þess að lækinn hafi ráðlagt það

Taktu Dovato eins lengi og lækinn ráðleggur það. Ekki hætta nema að lækinn segi það. Ef hætt er að nota Dovato getur það haft áhrif á heilsu þína og hvernig meðferð verkar í framtíðinni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum, **því er mjög mikilvægt að ræða allar heilsufarsbreytingar við lækinn**.

Ofnæmisviðbrögð

Dovato inniheldur dolutegravir. Dolutegravir getur valdið alvarlegum *ofnæmisviðbrögðum*. Þetta eru sjaldgæf viðbrögð (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) hjá þeim sem taka dolutegravir. Ef einhver eftirfarandi einkenni koma fram:

- húðútbrot
- hár hiti
- þróttleysi (*þreyta*)
- þroti, stundum í andliti eða munni (*ofnæmisþjúgur*), sem veldur öndunarerfiðleikum
- vöðva- eða liðverkir

→ **Leitaðu strax til læknis**. Lækinn getur ákveðið að framkvæma rannsóknir til að kanna starfsemi lifrar, nýrna eða blóðs og gæti sagt þér að hætta að nota Dovato.

Mjög algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- höfuðverkur
- niðurgangur
- ógleði.

Algengar aukaverkanir

Geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 10** einstaklingum:

- þunglyndi (að finna til mikillar depurðar og tilgangsleysis)
- útbrot
- kláði
- uppköst
- magaverkir (*kviðverkir*) eða óþægindi
- þyngdaraukning
- vindgangur
- sundl
- syfja
- svefnerfiðleikar (*svefnleysi*)
- óeðlilegir draumar

- þróttleysi (*þreyta*)
- hárlós
- kvíði
- liðverkir
- vöðvaverkir.

Algengar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- hækkuð gildi lifrarentsímna (*amínótransferasar*)
- hækkuð gildi ensímna sem myndast í vöðvum (*kreatínínasi*).

Sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 100** einstaklingum:

- bólga í lifur (*lifrabólga*)
- sjálfsvígstilraunir (sérstaklega hjá sjúklingum sem áður hafa haft þunglyndi eða geðræn vandamál)
- sjálfsvígshugsanir (sérstaklega hjá sjúklingum sem áður hafa haft þunglyndi eða geðræn vandamál).
- felmturskast

Sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- fækkun frumna sem taka þátt í blóðstorknun (*blóðflagnafæð*)
- fækkun rauðra blóðfrumna (*blóðleysi*) eða fækkun hvítra blóðfrumna (*daufkyrningafæð*).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fram hjá **allt að 1 af hverjum 1.000** einstaklingum:

- lifrabilun (einkenni geta m.a. verið gulnun húðar og hvítu augnanna eða óvenjulega dökkt þvag)
- þroti, stundum í andliti eða munnni (*ofnæmisþjúgur*), sem veldur öndunarerfiðleikum
- bólga í briskirtli (*briskirtbólga*)
- niðurbrot í vöðvavef
- sjálfsvíg (einkum hjá sjúklingum hafa áður átt við þunglyndi eða geðræn vandamál að stríða).

→ **Láttu lækninn strax vita** ef þú finnur fyrir geðrænum vandamálum (sjá einnig önnur geðræn vandamál hér ofar).

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fram í blóðprófum eru:

- hækkun bilirúbíns (próf á lifrarstarfsemi)
- hækkun á ensími sem kallast *amýlasi*.

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10.000** einstaklingum:

- mjólkursýrublóðsýring (of mikið af mjólkursýru í blóðinu)
- dofi, stingandi tilfinning í húðinni (náladofi)
- máttleysistilfinning í útlimum.

Aukaverkanir sem örsjaldan geta komið fram í blóðprófum eru:

- brestur í framleiðslu beinmergsins á rauðum blóðfrumum (hreinn rauðkornabrestur (*pure red cell aplasia*)).

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Einstaklingar sem taka samsetta HIV meðferð geta fengið aðrar aukaverkanir.

Einkenni um sýkingu og bólgu

Einstaklingar með langt gengna HIV sýkingu eða alnæmi hafa bælt ónæmiskerfi og eru líklegri til að fá alvarlegar sýkingar (tækifærissýkingar). Slíkar sýkingar geta verið „þöglar“ og bælt ónæmiskerfið ekki skynjað þær áður en meðferð var hafin. Þegar meðferð er hafin verður ónæmiskerfið sterkara og getur tekist á við sýkingarnar, sem getur valdið einkennum sýkinga eða bólgu. Einkenni eru venjulega hiti auk nokkurra af eftirfarandi einkennum:

- höfuðverkur
- kviðverkur
- öndunarerfiðleikar.

Eftir því sem ónæmiskerfið verður sterkara getur það í mjög sjaldgæfum tilvikum einnig ráðist á heilbrigðan vef í líkamanum (*sjálfsöfnæmissjúkdómar*). Einkenni sjálfsöfnæmissjúkdóma geta þróast mörgum mánuðum eftir að notkun lyfja við HIV sýkingu er hafin. Einkenni gera verið:

- hjartsláttarónot (hraður eða óreglulegur hjartsláttur) eða skjálfti
- hreyfiofyrirni (mikið eirðarleysi og hreyfing)
- máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir sig í átt að búknum.

Ef þú færð einhver einkenni sýkingar eða ef þú færð einhver einkennanna hér fyrir ofan:

→ **Segðu læknum tafarlaust frá því.** Ekki taka önnur lyf við sýkingunni án ráðleggingar frá læknum.

Liðverkir, stirðleiki og vandamál tengd beinum

Sumir einstaklingar sem eru í samsettri meðferð við HIV fá kvilla sem kallast *beindrep*. Við þennan kvilla skemmast hlutar beinvefsins varanlega vegna skerts blóðflæðis til beinsins. Líklegra er að einstaklingar fái þennan kvilla:

- ef þeir hafa fengið samsetta meðferð í langan tíma
- ef þeir taka einnig bólgueyðandi lyf sem nefnast barksterar
- ef þeir neyta áfengis
- ef ónæmiskerfi þeirra er mjög veikt
- ef þeir eru of þungir.

Meðal einkenna beindreps eru:

- stirðleiki í liðum
- óþægindi og verkir í liðum (einkum í mjöðm, hné eða öxl)
- erfiðleikar við hreyfingu.

Ef einhver þessara einkenna koma fram:

→ **Láttu lækinn vita.**

Áhrif á líkamsþyngd, blóðfitu og glúkósa:

Meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun mæla þessar breytingar.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Dovato

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og glasinu eða þynnum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Dovato inniheldur

- Virku innihaldsefni eru dolutegravir og lamivudin. Hver tafla inniheldur dolutegravir natríum sem jafngildir 50 mg dolutegravir og 300 mg lamivudin.
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglycolat, magnesium sterat, mannitol (E421), povidon (K29/32), natríumstearýlfumarat, hypromellósi (E464), macrogol, titandíoxíð (E171)

Lýsing á útliti Dovato og pakkningastærðir

Dovato filmhúðaðar töflur eru sporöskjulaga, tvíkúptar, hvítar töflur, merktar með „SV 137“ á annarri hliðinni.

Filmhúðuðu töflurnar fást í glösum sem lokað er með barnaöryggisloki eða í barnheldum þynnum.

Glasapakkning

Hvert glas inniheldur 30 filmhúðaðar töflur.

Einnig fæst fjölpakkning með 90 filmhúðuðum töflum (3 glasapakkningar með 30 filmhúðuðum töflum).

Þynnupakkning

Hver þynnupakkning með 30 filmhúðuðum töflum inniheldur fjórar þynnur með 7 filmhúðuðum töflum og eina þynnu með 2 filmhúðuðum töflum.

Einnig fæst fjölpakkning með 90 filmhúðuðum töflum (3 þynnupakkningar með 30 filmhúðuðum töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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

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

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

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

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

Portugal
ViiVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

Hrvatska
ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România
ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

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

Slovenija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.