

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dovato 50 mg/300 mg filmdragerade tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

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

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

Dosjusteringar

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

Glömda doser

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

Oral användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Överkänslighetsreaktioner

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

Vikt och metabola parametrar

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

Leversjukdom

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

Dovato innehåller lamivudin, som är aktivt mot hepatit B. Dolutegravir saknar sådan aktivitet. Monoterapi med lamivudin betraktas generellt inte som en adekvat behandling för hepatit B, eftersom risken för utveckling av hepatit B-resistens är hög. Vanligen krävs därför ytterligare ett antiviralt medel om Dovato används till patienter med samtidig hepatit B-infektion. Behandlingsriktlinjer ska beaktas.

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

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Mitokondriell dysfunktion efter exponering *in utero*

Nukleosid- och nukleotidanaloger kan i varierande grad påverka mitokondriell funktion, vilket är mest uttalat med stavudin, didanosin och zidovudin. Mitokondriell dysfunktion har rapporterats hos hiv-negativa spädbarn som har exponerats för nukleosidanaloger *in utero* och/eller efter födseln. Dessa rapporter har främst gällt behandling med zidovudinnehållande regimer. De huvudsakliga biverkningar som har

rapporterats är hematologiska rubbningar (anemi, neutropeni) och metabola rubbningar (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Dessa reaktioner har ofta varit övergående. Vissa neurologiska störningar med sen debut har i sällsynta fall rapporterats (ökad tonus, kramper, onormalt beteende). Huruvida sådana neurologiska störningar är övergående eller permanenta är för närvarande inte känt. Dessa fynd bör övervägas för alla barn som har exponerats för nukleosid- eller nukleotidanaloger *in utero* och som uppvisar allvarliga kliniska fynd av okänd etiologi, i synnerhet neurologiska fynd. Dessa fynd påverkar inte nuvarande nationella rekommendationer om att ge antiretroviral behandling till gravida kvinnor för att förhindra vertikal överföring av hiv.

Osteonekros

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

Opportunistiska infektioner

Patienterna ska informeras om att dolutegravir, lamivudin eller annan antiretroviral behandling inte botar hiv-infektionen och att de fortfarande kan drabbas av opportunistiska infektioner och andra komplikationer till hiv-infektionen. Patienterna ska därför stå under noggrann klinisk kontroll av läkare med erfarenhet av behandling av sådana hiv-associerade sjukdomar.

Administrering till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion

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

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

Läkemedelsinteraktioner

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

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Andra läkemedels effekt på dolutegravirs och lamivudins farmakokinetik

Dolutegravir elimineras främst genom metabolism via uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT) 1A1. Dolutegravir är även ett substrat för UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoprotein (P-gp) och bröstcancerresistensprotein (BCRP). Samtidig administrering av Dovato och andra läkemedel som hämmar UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 och/eller P-gp kan därför öka plasmakoncentrationen av dolutegravir. Läkemedel som inducerar dessa enzymer eller transportörer kan sänka plasmakoncentrationen av dolutegravir och minska den terapeutiska effekten av dolutegravir.

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

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

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

Dolutegravirs och lamivudins effekt på andra läkemedels farmakokinetik

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

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

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

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

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

Interaktionstabell

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

Tabell 1: Läkemedelsinteraktioner

Läkemedel indelade efter behandlingsområde	Interaktion, geometriskt medelvärde för förändring (%)	Rekommendationer för samtidig administrering
Antiretrovirala läkemedel		
<i>Icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare</i>		
Etravirin utan boostade proteashämmare/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_t ↓ 88 % Etravirin ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Etravirin utan boostade proteashämmare minskade plasmakoncentrationen av dolutegravir. Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen för patienter som tar etravirin utan boostade proteashämmare. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av etravirin utan boostade proteashämmare pågår (för denna

		dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
Darunavir+ritonavir+etravirin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Ingen dosjustering krävs.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historiska kontroller) (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av efavirenz. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av efavirenz pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Nevirapin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats, en minskning av exponeringen liknande den som observeras med efavirenz förväntas på grund av induktion)	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av nevirapin. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av nevirapin pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Rilpivirin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 %	Ingen dosjustering krävs.

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

	Fosamprenavir↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	data, ledde detta inte till minskad effekt i fas III-studier. Ingen dosjustering krävs.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Ingen dosjustering krävs.
Andra antivirala substanser		
Daclatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daclatasvir ↔	Daclatasvir ändrade inte plasmakoncentrationen av dolutegravir i kliniskt relevant grad. Dolutegravir ändrade inte plasmakoncentrationen av daclatasvir. Ingen dosjustering krävs.
Ledipasvir/sofosbuvir/ lamivudin (med abakavir)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Ingen dosjustering krävs.
Sofosbuvir/velpatasvir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir↔	Ingen dosjustering krävs.
Ribavirin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
Medel mot infektioner		
Trimetoprim/sulfametoxazol (co-trimoxazol)/lamivudin (160 mg/800 mg en gång dagligen i 5 dagar/300 mg engångsdos)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔	Ingen dosjustering krävs.

	(hämning av organisk katjontransportör)	
Medel mot mykobakterier		
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av rifampicin. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av rifampicin pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Rifabutin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A)	Ingen dosjustering krävs.
Antikonvulsiva		
Karbamazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _t ↓ 73 %	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av dessa metabola inducerare.
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoin/dolutegravir Oxkarbazepin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats. Sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en minskning av exponeringen liknande den som observerades med karbamazepin förväntas.)	Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av dessa metabola inducerare pågår (för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir, se avsnitt 4.2).
Antihistaminer (histamin-H2-receptorantagonister)		
Ranitidin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
Cimetidin	Interaktionen har inte studerats. Kliniskt betydelsefull interaktion är osannolik.	Ingen dosjustering krävs.
Cytostatika		
Kladribin/lamivudin	Interaktionen har inte studerats.	

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

	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplex som binder till flervärda joner)	De angivna minskningarna i exponering av dolutegravir observerades vid intag av dolutegravir och dessa tillskott i fastande tillstånd. Med föda påverkades ändringarna av exponering efter intag tillsammans
Multivitaminer (innehållande kalcium, järn och magnesium)/dolutegravir (intag under fasta)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplex som binder till flervärda joner)	med kalcium- eller järntillskott av matens effekt, vilket resulterade i en exponering liknande den erhållen med dolutegravir vid administrering i fastande tillstånd.
<i>Protonpumpshämmare</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Ingen dosjustering krävs.
<i>Kortikosteroider</i>		
Prednison/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Ingen dosjustering krävs.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg en gång dagligen: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Vid samtidig administrering av dolutegravir 50 mg två gånger dagligen: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	För att bibehålla glykemisk kontroll ska dosjustering av metformin övervägas vid insättning och utsättning av samtidig administrering av Dovato och metformin. Vid samtidig administrering av Dovato och metformin till patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ska dosjustering av metformin övervägas på grund av den ökade risken för laktacidosis hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).
<i>Örtpreparat</i>		
Johannesört/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Har inte studerats. Sänkning förväntas på grund av induktion av enzymerna UGT1A1 och CYP3A, en minskning av exponeringen liknande den som observerades med karbamazepin förväntas.)	Rekommenderad dos av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av johannesört. Eftersom Dovato är en tablett med fast doskombination ska en ytterligare 50 mg dolutegravirtablett administreras cirka 12 timmar efter Dovato så länge som samtidig administrering av johannesört pågår

		(för denna dosjustering finns en formulering med enbart dolutegravir (se avsnitt 4.2).
<i>Orala preventivmedel</i>		
Etinylestradiol (EE) och norgestromin (NGMN)/dolutegravir	Effekt av dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Effekt av dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir hade ingen farmakodynamisk effekt på luteiniserande hormon (LH), follikelstimulerande hormon (FSH) eller progesteron. Ingen dosjustering av orala preventivmedel krävs när dessa administreras samtidigt som Dovato.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Dovato ska endast användas under graviditet om ett kliniskt behov föreligger.

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade utfall) tyder inte på att dolutegravir orsakar vare sig missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet. En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade utfall) tyder inte på att lamivudin orsakar vare sig missbildningar eller foster-/neonatal toxicitet.

Det finns ingen eller begränsad mängd data (mindre än 300 exponerade utfall) gällande användning av denna kombination under graviditet.

Säkerhet och effekt för en tvåkomponentsterapi med dolutegravir + lamivudin har inte studerats under graviditet.

Två stora övervakningsstudier av graviditetsutfall (utfallet av mer än 14 000 graviditeter) i Botswana (Tsepamo) och Eswatini, och andra källor, tyder inte på någon ökad risk för neuralrörsdefekter efter exponering för dolutegravir.

Incidensen av neuralrörsdefekter i den allmänna befolkningen varierar mellan 0,5 och 1 fall per 1 000 levande födda barn (0,05-0,1 %).

Data från Tsepamo-studien visar ingen signifikant skillnad i prevalensen av neuralrörsdefekter (0,11 %) hos spädbarn vars mödrar tog dolutegravir vid befruktningen (mer än 9 400 exponeringar) jämfört med mödrar som tog icke-dolutegravir innehållande antiretrovirala regimer vid befruktningen (0,11 %) eller jämfört med kvinnor utan hiv (0,07 %).

Data från Eswatini-studien visar samma prevalens av neuralrörsdefekter (0,08 %) hos spädbarn vars mödrar tog dolutegravir vid befruktningen (mer än 4 800 exponeringar) och hos spädbarn födda av kvinnor utan hiv (0,08 %).

Analyser av data från det antiretrovirala graviditetsregistret (Antiretroviral Pregnancy Registry, APR), som omfattar mer än 1 000 graviditeter med dolutegravirbehandling under första trimestern och mer än 1 000 graviditeter med lamivudinbehandling under första trimestern, tyder inte på någon ökad risk för betydande missbildningar med varken dolutegravir eller lamivudin jämfört med bakgrundsfrekvensen eller kvinnor med hiv. Det finns inga eller begränsad mängd APR-data (mindre än 300 exponerade under första trimestern) från användning av dolutegravir + lamivudin hos gravida kvinnor.

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

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

Det finns otillräcklig information gällande dolutegravirs effekter på nyfödda barn.

Djurstudier med lamivudin visade en ökning av tidiga embryodödsfall hos kaniner men inte hos råttor (se avsnitt 5.3).

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

Mitokondriell dysfunktion

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

Amning

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

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

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

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

Tabell över biverkningar

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

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

Frekvens	Biverkning
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Mindre vanliga:	neutropeni, anemi, trombocytopeni
Mycket sällsynta:	ren erythrocytplasi
<i>Immunsystemet:</i>	
Mindre vanliga:	överkänslighet (se avsnitt 4.4), immunreaktiveringssyndrom (se avsnitt 4.4)
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Mycket sällsynta:	laktacidosis
<i>Psykiska störningar:</i>	
Vanliga:	depression, ångest, insomni, onormala drömmar
Mindre vanliga:	självordstankar*, självmordsförsök*, panikattack *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
Sällsynta:	fullbordat självmord* *framförallt hos patienter med depression eller psykisk sjukdom i anamnesen.
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	

Mycket vanliga:	huvudvärk
Vanliga:	yrsel, dåsighet
Mycket sällsynta:	perifer neuropati, parestesi
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mycket vanliga:	illamående, diarré
Vanliga:	kräkningar, gasbildning, buksmärta/-besvär
Sällsynta:	pankreatit
<i>Lever och gallvägar:</i>	
Vanliga:	förhöjt alaninaminotransferas (ALAT) och/eller aspartataminotransferas (ASAT)
Mindre vanliga:	hepatit
Sällsynta:	akut leversvikt ¹ , förhöjt bilirubin ²
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Vanliga:	hudutslag, klåda, alopeci
Sällsynta:	angioödem
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Vanliga:	artralgi, muskelbesvär (inklusive myalgi)
Sällsynta:	rabdomyolys
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Vanliga:	trötthet
<i>Undersökningar:</i>	
Vanliga:	förhöjt kreatinfosfokinas (CPK), ökad vikt
Sällsynta:	förhöjt amylas
¹ Denna biverkning identifierades genom biverkningsövervakning efter marknadsintroduktionen av dolutegravir i kombination med andra antiretrovirala medel. Frekvenskategorin "sällsynta" beräknades på basis av rapporter efter marknadsintroduktionen. ² I kombination med förhöjda transaminaser.	

Beskrivning av valda biverkningar

Förändrade laboratorievärden

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

Samtidig infektion med hepatit B eller C

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

infektion när behandlingen med dolutegravir inleddes, särskilt hos de vars behandling mot hepatit B sattes ut (se avsnitt 4.4).

Metabola parametrar

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

Osteonekros

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

Pediatrik population

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

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

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

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet i cellodling

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

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

Median- eller genomsnittsvärdet för IC_{50} för lamivudin hos laborierestammar av hiv-1 varierade mellan 0,007 och 2,3 μ M. Genomsnittligt IC_{50} hos laborierestammar av hiv-2 (LAV2 och EHO) varierade mellan 0,16 och 0,51 μ M för lamivudin. IC_{50} -värdena för lamivudin hos subtyper av hiv-1 (A-G) varierade mellan 0,001 och 0,170 μ M, hos grupp O mellan 0,030 och 0,160 μ M, och hos hiv-2-isolat mellan 0,002 och 0,120 μ M i mononukleära celler från perifert blod.

Hiv-1-isolat (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; och subtyp C eller CRF_AC, n=13) från 37 obehandlade patienter i Afrika och Asien var känsliga för lamivudin (<3,0-faldiga förändringar av IC_{50}). Grupp O-isolat från antiviralt naiva patienter som testades för lamivudinaktivitet var mycket känsliga.

Effekt av humant serum

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

Resistens

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

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

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

Effekter på EKG

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

Klinisk effekt och säkerhet

Antiretroviralt naiva försökspersoner

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

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

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

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

	Poolade data från GEMINI-1 och GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
Hiv-1-RNA < 50 kopior/ml	91 %	93 %
Behandlingsskillnad (95 % konfidensintervall)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Inget virologiskt svar	3 %	2 %
<u>Orsaker</u>		
Data i fönstret och ≥ 50 kopior/ml	1 %	< 1 %
Avbröt på grund av utebliven effekt	< 1 %	< 1 %
	< 1 %	< 1 %

Avbröt av andra skäl och ≥50 kopior/ml		
Förändring av ART	<1 %	<1 %
Inga virologiska data i 48-veckorsfönstret	6 %	5 %
<u>Orsaker</u>		
Avbröt studien på grund av biverkning eller död	1 %	2 %
Avbröt studien av andra skäl	4 %	3 %
Data saknas för fönstret men kvar i studien	<1 %	0 %
Hiv-1-RNA <50 kopior/ml per kovariater vid baslinjen		
	n/N (%)	n/N (%)
Virusmängd i plasma vid baslinjen (kopior/ml)		
≤100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
>100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
CD4+ vid baslinjen (celler/mm³)		
≤200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
>200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
Hiv-1-subtyp		
B	424 / 467 (91 %)	452 / 488 (93 %)
A	84 / 86 (98 %)	74 / 78 (95 %)
Annan	147 / 163 (90 %)	143 / 151 (95 %)
Kön		
Män	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Kvinnor	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
Etnisk tillhörighet		
Ljushyade	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afroamerikanskt/afrikanskt påbrå/annat	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)
<p>* Resultaten av den poolade analysen ligger i linje med resultaten för de enskilda studierna, för vilka det primära effektmåttet (skillnad i andel <50 hiv-1-RNA-kopior/ml plasma vecka 48 baserat på snapshotsalgoritmen för dolutegravir plus lamivudin jämfört med dolutegravir plus tenofoviridisoproxil /emtricitabin FDC) uppfylldes. Den justerade skillnaden var -2,6 (95 % CI: -6,7; 1,5) för GEMINI-1 och -0,7 (95 % CI: -4,3; 2,9) för GEMINI-2 med en förspecificerad noninferioritetsmarginal på 10 %.</p> <p>† Baserat på CMH-stratifierad analys med justering för följande stratifierings-faktorer vid baslinjen: Plasma-hiv-1-RNA (≤100 000 kopior/ml mot >100 000 kopior/ml) och antal CD4+-celler (≤200 celler/mm³ mot >200 celler/mm³). Poolad analys även stratifierad per studie. Bedömt med användning av en noninferioritetsmarginal på 10 %.</p> <p>N = Antal patienter i vardera behandlingsgruppen.</p>		

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

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

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

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

† Baserat på CMH-stratifierad analys med justering för följande stratifieringsfaktorer vid baslinjen: Hiv-1-RNA i plasma (≤100 000 kopior/ml mot >100 000 kopior/ml) och antal CD4+-celler (≤200 celler/mm³ mot >200 celler/mm³). Poolad analys även stratifierad per studie. Bedömt med användning av en noninferioritetsmarginal på 10 %.

N = Antal patienter i vardera behandlingsgruppen.

Den genomsnittliga ökningen av antalet CD4+ T-celler till och med vecka 144 var 302 celler/mm³ i dolutegravir plus lamivudin-armen och 300 celler/mm³ i dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin-armen.

Virologiskt suppresserade försökspersoner

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

Vid baslinjen var försökspersonernas medianålder 39 år, 8 % var kvinnor och 21 % var icke-ljushyade, 5 % var i CDC-stadium C (AIDS) och 98 % av försökspersonerna hade ett antal CD4+-celler vid baslinjen ≥ 200 celler/mm³; dessa karakteristika var likartade i behandlingsarmarna. Försökspersonerna hade stått på ART under en mediantid på cirka 3 år före dag 1. Cirka 80 % stod på INSTI-baserad TBR (främst elvitegravir/c) vid baslinjen.

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

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

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

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

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

† Baserat på CMH-stratifierad analys justerad för en tredje läkemedelsklass vid baslinjen (PI, NNRTI, INSTI). N = antal försökspersoner i vardera behandlingsgruppen; TBR = tenofovir/afenamidbaserad regim.

Behandlingsresultaten var likartade i behandlingsarmarna vecka 48 tvärs över stratifieringsfaktor, tredje läkemedelsklass vid baslinjen och subgrupper per ålder, kön, etnisk tillhörighet, antal CD4+-celler vid baslinjen, hiv-stadium enligt CDC och land. Medianförändringen från baslinjen i antal CD4+-celler vid vecka 48 var 22,5 celler per mm³ hos försökspersoner som bytte till dolutegravir/lamivudin och 11,0 celler per mm³ hos försökspatienter som fortsatte med TBR.

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

Medianförändringen från baslinjen i antalet CD4+ T-celler vid vecka 96 var 61 celler/mm³ i dolutegravir/lamivudin armen och 45 celler/mm³ i TBR armen.

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

Medianförändringen från baslinjen i antalet CD4+ T-celler vid vecka 144 var 36 celler/mm³ i dolutegravir/lamivudin-armen och 35 celler/mm³ i TBR-armen.

Pediatrik population

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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

Absorption

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

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

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

Distribution

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

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

Dolutegravir och lamivudin återfinns i cerebrospinalvätska (CSF). Hos 13 behandlingsnaiva försökspersoner som stod på en stabil regim med dolutegravir plus abakavir/lamivudin, var den genomsnittliga dolutegravirkoncentrationen i CSF 18 ng/ml (jämförbart med obunden koncentration i plasma och över IC_{50}). Genomsnittlig kvot för CFS/serumkoncentrationer av lamivudin 2-4 timmar efter oral administrering var cirka 12 %. Den verkliga omfattningen av lamivudins passage till CNS och sambandet med klinisk effekt är okänd.

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

Metabolism

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

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

Läkemedelsinteraktioner

In vitro visade dolutegravir ingen direkt eller en svag hämning ($IC_{50} > 50 \mu M$) av cytokrom P₄₅₀-enzymerna (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 och UGT2B7, och transportörerna P-gp, BCRP, BSEP, OATP (organisk anjontransporterande polypeptid) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP (multidrug resistance-associated protein) 2 och MRP4. Dolutegravir inducerade inte CYP1A2, CYP2B6 eller CYP3A4 *in vitro*. Baserat på dessa data förväntas inte dolutegravir påverka farmakokinetiken för läkemedel som är substrat för dessa enzymer eller transportproteiner (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Eliminering

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

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

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

I en randomiserad dosfinnande studie uppvisade hiv-1-infekterade personer som behandlades med dolutegravir som monoterapi (ING111521) snabb och dosberoende antiviral aktivitet, med en genomsnittlig minskning av hiv-1-RNA på 2,5 log₁₀ dag 11 för 50 mg-dosen. Antiviralt svar kvarstod i 3 till 4 dagar efter den sista dosen i 50 mg-gruppen.

Särskilda patientpopulationer

Barn

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

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

Äldre

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

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

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiska data har erhållits separat för dolutegravir och lamivudin.

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska data har erhållits separat för dolutegravir och lamivudin.

Dolutegravir metaboliseras och elimineras främst av levern. En engångsdos på 30 mg av dolutegravir administrerades till 8 försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) och till 8 matchade friska vuxna kontroller. Medan den totala dolutegravirkoncentrationen i plasma var likartad, observerades en 1,5- till 2-faldig ökning av exponeringen för obundet dolutegravir hos personer med måttlig leverfunktionsnedsättning jämfört med friska kontrollpersoner. Ingen dosjustering anses nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. Effekten av grav leverfunktionsnedsättning på dolutegravirs farmakokinetik har inte studerats.

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

Polymorfism hos läkemedelsmetaboliserande enzymer

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

dolutegravir och 46 % högre AUC än de med genotyper som är förenade med normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

Kön

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

Etnisk tillhörighet

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

Samtidig infektion med hepatit B eller C

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Karcinogenes och mutagenes

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

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

Reproduktionstoxikologiska studier

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

Oral administrering av dolutegravir till dräktiga råttor i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 17 gav inte upphov till toxicitet hos moderdjuret, utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (37,2 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC efter engångsdos i fastande tillstånd). Oral administrering av dolutegravir till dräktiga kaniner i doser upp till 1 000 mg/kg/dag från gestationsdag 6 till 18 gav inte upphov till utvecklingstoxicitet eller teratogenicitet (0,55 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC efter engångsdos i fastande tillstånd). Hos kanin observerades

toxicitet hos moderdjuret (lägre födointag, sparsam/ingen feces/urin, minskad viktökning) vid 1000 mg/kg (0,55 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa, baserat på AUC efter engångsdos i fastande tillstånd).

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

Fertilitetsstudier på råttan har visat att dolutegravir och lamivudin inte har någon effekt på hanars och honors fertilitet.

Allmäntoxicitet

Effekten av daglig långtidsbehandling med höga doser dolutegravir har undersökts i toxicitetsstudier med upprepade orala doser till råttan (i upp till 26 veckor) och till apa (i upp till 38 veckor). Dolutegravirs främsta effekt var gastrointestinal intolerans eller irritation hos råttan och apa vid doser som ger systemiska exponeringar ungefär 28,5 respektive 1,1 gånger den kliniska exponeringen vid 50 mg till människa efter engångsdos i fastande tillstånd baserat på AUC. Eftersom gastrointestinal (GI) intolerans anses bero på lokal administrering av aktiv substans, är mg/kg eller mg/m² lämpliga mått för säkerhetsmarginalen för denna toxiska reaktion. GI-intolerans hos apa inträffade vid 30 gånger motsvarande dos i mg/kg till människa (som väger 50 kg) och 11 gånger motsvarande dos i mg/m² vid en total daglig dos på 50 mg.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

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

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Makrogol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Burkförpackning
4 år.

Blisterförpackning

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkförpackning

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

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

Blisterförpackning

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

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 1 juli 2019
Förnyat godkännande: 21 mars 2024

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-31

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