

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovato 50 mg/300 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravir natrium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en 300 mg lamivudine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ovale, biconvexe, witte filmomhulde tablet van ongeveer 18,5 x 9,5 mm, voorzien van de inscriptie 'SV 137' op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dovato is geïndiceerd voor de behandeling van een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus type 1 (hiv-1) bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen met geen bekende of vermoede resistentie tegen de klasse van de integraseremmers of lamivudine (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dovato dient voorgeschreven te worden door artsen die ervaring hebben in de behandeling van een hiv-infectie.

Dosering

Volwassenen en jongeren (vanaf 12 jaar met een gewicht van ten minste 40 kg).

De aanbevolen dosis Dovato bij volwassenen en jongeren is 50 mg/300 mg (één tablet) eenmaal daags.

Dosisaanpassingen

Een afzonderlijk preparaat dolutegravir is beschikbaar wanneer een dosisaanpassing geïndiceerd is vanwege geneesmiddelinteracties (bijv. rifampicine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid, etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir, zie rubriek 4.4 en 4.5). In deze gevallen dient de arts de afzonderlijke productinformatie voor dolutegravir te raadplegen.

Vergeeten doses

Als de patiënt een dosis Dovato vergeet, dient de patiënt Dovato zo snel mogelijk in te nemen, indien de volgende dosis niet binnen 4 uur moet worden ingenomen. Als de volgende dosis binnen 4 uur moet worden

ingenomen, dient de patiënt de vergeten dosis niet in te nemen en gewoon verder te gaan met het gebruikelijke doseringsschema.

Ouderen

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Dovato bij patiënten van 65 jaar en ouder. Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Dovato is niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een creatinineklaring <50 ml/min (zie rubriek 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis.

Leverfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad A of B). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-graad C); daarom dient Dovato met voorzichtigheid te worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Dovato bij kinderen jonger dan 12 jaar of die minder dan 40 kg wegen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Dovato kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overdracht van hiv

Hoewel bewezen is dat effectieve virale suppressie met antiretrovirale behandeling het risico van seksuele overdracht substantieel vermindert, kan een nog aanwezig risico niet worden uitgesloten.

Voorzorgsmaatregelen om overdracht te voorkomen dienen te worden genomen in overeenstemming met nationale richtlijnen.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties zijn gemeld met dolutegravir en werden gekenmerkt door huiduitslag, constitutionele bevindingen en soms orgaandisfunctie, waaronder ernstige leverreacties. Dovato en andere verdachte geneesmiddelen dienen onmiddellijk te worden stopgezet als klachten en verschijnselen van overgevoeligheidsreacties zich ontwikkelen (waaronder, maar niet beperkt tot, ernstige huiduitslag of huiduitslag die gepaard gaat met gestegen leverenzymconcentraties, koorts, algehele malaise, vermoeidheid, pijnlijke spieren of gewrichten, blaren, mondiaesies, conjunctivitis, gezichtsoedeem, eosinofilie, angio-oedeem). De klinische status inclusief leveraminotransferasen en bilirubine dient te worden gecontroleerd. Uitstel van het staken van de behandeling met Dovato of andere verdachte middelen na het begin van overgevoeligheid kunnen leiden tot een levensbedreigende allergische reactie.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en met de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld zoals klinisch aangewezen is.

Leverziekte

Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een verhoogd risico op ernstige en mogelijk fatale hepatische bijwerkingen. In geval van gelijktijdige antivirale behandeling van hepatitis B of C wordt er verwezen naar de relevante productinformatie van deze geneesmiddelen.

Dovato bevat ook lamivudine, een stof die actief is tegen hepatitis B. Dolutegravir heeft die werking niet. Behandeling met alleen lamivudine wordt meestal niet gezien als een adequate behandeling voor hepatitis B, omdat het risico op de ontwikkeling van hepatitis B-resistentie groot is. Als Dovato wordt gebruikt bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B is om die reden een extra antiviraal middel over het algemeen nodig. De behandelrichtlijnen dienen ter referentie geraadpleegd te worden.

Indien het gebruik van Dovato wordt gestaakt bij patiënten die een co-infectie hebben met hepatitis B, wordt aanbevolen om periodiek zowel de leverfunctietesten als de markers voor HBV-replicatie te controleren, omdat het stopzetten van lamivudine kan resulteren in een acute exacerbatie van hepatitis.

Patiënten met een reeds bestaande leverstoornis, inclusief chronische actieve hepatitis, hebben een hogere frequentie van afwijkingen van de leverfunctie gedurende de antivirale combinatietherapie en moeten gecontroleerd worden volgens de standaardpraktijk. Indien er bewijs is voor een verergering van de leverziekte bij deze patiënten moet een tijdelijke of volledige onderbreking van de behandeling worden overwogen.

Immuunreconstitutiesyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (*combination antiretroviral therapy – CART*) wordt gestart een ernstige immunodeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral in de eerste weken of maanden na het starten van CART gezien. Relevante voorbeelden zijn *Cytomegalovirus retinitis*, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en *Pneumocystis jirovecii*-pneumonie (vaak PCP genoemd). Alle ontstekings symptomen moeten worden beoordeeld en zo nodig moet een behandeling worden ingesteld. Van auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) is ook gerapporteerd dat ze optreden in een setting van immuunreactivering. De gerapporteerde tijd van optreden is echter variabel en deze voorvallen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden.

Verhogingen in leverfunctiewaarden die consistent zijn met het immuunreconstitutiesyndroom werden waargenomen bij een aantal patiënten die ook geïnfecteerd waren met hepatitis B en/of C bij het begin van de behandeling met dolutegravir. Controle van leverwaarden wordt aanbevolen bij patiënten die ook een hepatitis B- en/of C-infectie hebben. (Zie hierboven in deze rubriek bij ‘Leverziekte’ en zie ook rubriek 4.8).

Mitochondriale disfunctie na blootstelling *in utero*

Nucleoside- en nucleotide-analogen kunnen een effect hebben op de mitochondriale functie in variabele gradaties, hetgeen het meest uitgesproken is met stavudine, didanosine en zidovudine. Bij hiv-negatieve

zuigelingen die *in utero* en/of postnataal werden blootgesteld aan nucleosideanalogen, zijn gevallen van mitochondriale disfunctie gerapporteerd; deze betroffen voornamelijk behandeling met schema's die zidovudine bevatten. De belangrijkste gerapporteerde bijwerkingen zijn hematologische aandoeningen (anemie, neutropenie) en metabole stoornissen (hyperlactatemie, hyperlipasemie). Deze bijwerkingen waren vaak van voorbijgaande aard. Enkele laat intredende neurologische afwijkingen werden in zeldzame gevallen gerapporteerd (hypertonie, convulsie, abnormaal gedrag). Of dergelijke neurologische afwijkingen voorbijgaand of blijvend zijn, is momenteel niet bekend. Met deze bevindingen moet rekening worden gehouden bij kinderen die *in utero* werden blootgesteld aan nucleoside- en nucleotide-analogen en die ernstige klinische bevindingen van onbekende etiologie vertonen, met name neurologische bevindingen. Deze bevindingen hebben geen invloed op de huidige nationale aanbevelingen voor het gebruik van antiretrovirale therapie bij zwangere vrouwen ter voorkoming van verticale overdracht van hiv.

Osteonecrose

Hoewel de etiologie als multifactorieel (inclusief corticosteroïdgebruik, bisfosfonaten, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hogere *body mass index*) wordt beschouwd, zijn gevallen van osteonecrose gemeld bij patiënten met een gevorderde hiv-aandoening en/of langdurige blootstelling aan CART. Patiënten moet worden aangeraden om medisch advies in te winnen wanneer ze last hebben van pijnlijke gewrichten en gewrichtspijn, gewrichtsstijfheid of moeite met bewegen.

Opportunistische infecties

Patiënten dienen erover te worden geïnformeerd dat dolutegravir, lamivudine of een andere antiretrovirale behandeling de hiv-infectie niet geneest en dat ze nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties bij een hiv-infectie kunnen ontwikkelen. Daarom dienen patiënten onder nauwlettende klinische observatie te blijven van artsen met ervaring in de behandeling van deze met hiv geassocieerde ziekten.

Geneesmiddelinteracties

De aanbevolen dosis dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine, carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, sint-janskruid, etravirine (zonder gebooste proteaseremmers), efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir (zie rubriek 4.5).

Dovato mag niet gelijktijdig toegediend worden met antacida die polyvalente kationen bevatten. Het wordt aanbevolen antacida die polyvalente kationen bevatten in te nemen 2 uur na of 6 uur voor Dovato (zie rubriek 4.5).

Wanneer het met voedsel wordt ingenomen, kunnen Dovato en supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten gelijktijdig ingenomen worden. Als Dovato onder nuchtere omstandigheden wordt toegediend, wordt het aanbevolen supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten in te nemen 2 uur na of 6 uur voor Dovato (zie rubriek 4.5).

Metformineconcentraties werden door dolutegravir verhoogd. Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van Dovato met metformine wordt gestart of gestopt (zie rubriek 4.5). Metformine wordt renaal geëlimineerd; het is daarom belangrijk de nierfunctie te controleren wanneer er gelijktijdig met Dovato wordt behandeld. Deze combinatie kan het risico op melkzuur-acidose verhogen bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis (stadium 3a creatinineklaring 45-59 ml/min); een voorzichtige benadering wordt aanbevolen. Verlaging van de metforminedosis moet sterk worden overwogen.

De combinatie van Dovato met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Dovato dient niet gebruikt te worden met andere dolutegravir- of lamivudine-bevattende geneesmiddelen, behalve wanneer een dosisaanpassing van dolutegravir vanwege geneesmiddelinteracties is geïndiceerd (zie rubriek 4.5).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Dovato. Dovato bevat dolutegravir en lamivudine, daarom zijn interacties die voor deze middelen afzonderlijk zijn gevonden relevant voor Dovato. Er worden geen klinisch significante geneesmiddelinteracties verwacht tussen dolutegravir en lamivudine.

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van dolutegravir en lamivudine

Dolutegravir wordt voornamelijk geëlimineerd via metabolisme door uridinedifosfaatglucuronosyltransferase (UGT)1A1. Dolutegravir is ook een substraat van UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP). Gelijktijdige toediening van Dovato en andere geneesmiddelen die UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 en/of P-gp remmen, kunnen daarom de plasmaconcentratie dolutegravir verhogen. Geneesmiddelen die deze enzymen of transporteiwitten induceren, kunnen de plasmaconcentratie dolutegravir verlagen en het therapeutische effect van dolutegravir verminderen.

De absorptie van dolutegravir wordt verminderd door bepaalde antacida en supplementen die metalen kationen bevatten (zie tabel 1).

Lamivudine wordt renaal geklaard. Actieve renale uitscheiding van lamivudine in de urine wordt geregeld door het organisch-kationtransporteiwit (OCT)2 en multigeneesmiddel- en toxine-extrusietransporteiwitten (MATE1 en MATE2-K). Van trimethoprim (een remmer van deze transporteiwitten) is aangetoond dat het de plasmaconcentraties van lamivudine verhoogt; de resulterende verhoging was echter niet klinisch significant (zie tabel 1). Dolutegravir is een OCT2- en MATE1-remmer; op basis van een kruisstudieanalyse bleken de lamivudineconcentraties met en zonder gelijktijdige toediening van dolutegravir echter vergelijkbaar te zijn, hetgeen aangeeft dat dolutegravir geen relevant effect heeft op de *in-vivo*-blootstelling aan lamivudine. Lamivudine is ook substraat van het hepatische uptaketransporteiwit OCT1. Aangezien eliminatie via de lever een geringe rol speelt bij de klaring van lamivudine, is het onwaarschijnlijk dat geneesmiddelinteracties door de remming van OCT1 klinisch significant zijn.

Hoewel lamivudine *in vitro* een substraat is van BCRP en P-gp, is het, gezien de hoge absolute biologische beschikbaarheid van lamivudine (zie rubriek 5.2), onwaarschijnlijk dat remmers van deze effluxtransporteiwitten een klinisch relevante invloed op de lamivudineconcentraties hebben.

Effect van dolutegravir en lamivudine op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In vivo had dolutegravir geen effect op midazolam, dat vaak gebruikt wordt voor het bepalen van de CYP3A4-activiteit. Op basis van *in-vivo*- en/of *in-vitro*-gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten van ongeacht welk belangrijk enzym of transporteiwit zijn, zoals CYP3A4, CYP2C9 en P-gp (voor meer informatie zie rubriek 5.2).

In vitro remde dolutegravir de renale transporteiwitten OCT2 en MATE1. Een verlaging van de creatinineklaring (10-14%) (secretiefractie is afhankelijk van OCT2- en MATE-1-transport) werd *in vivo* waargenomen bij patiënten. *In vivo* kan dolutegravir de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen waarbij de uitscheiding afhankelijk is van OCT2 of MATE-1 (bijv. metformine) (zie tabel 1 en rubriek 4.3).

In vitro remde dolutegravir de renale uptake van organische aniontransporteiwitten (OAT)1 en OAT3. Op basis van het gebrek aan effect op de *in-vivo*-farmacokinetiek van het OAT-substraat tenofovir is *in vivo* remming van OAT1 onwaarschijnlijk. Remming van OAT3 is *in vivo* niet onderzocht. Dolutegravir zou de plasmaconcentratie kunnen verhogen van geneesmiddelen waarbij de excretie afhankelijk is van OAT3.

In vitro was lamivudine een remmer van OCT1 en OCT2; de klinische gevolgen zijn niet bekend.

Vastgestelde en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan vermeld in tabel 1.

Interactietabel

Interacties tussen dolutegravir, lamivudine en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in tabel 1 (verhoging wordt aangegeven als “↑”, verlaging als “↓”, geen verandering als “↔”, oppervlak onder de concentratie-versus-tijd-curve als “AUC”, waargenomen maximale concentratie als “C_{max}”). De tabel moet niet als volledig worden beschouwd, maar is wel representatief voor de bestudeerde groepen geneesmiddelen.

Tabel 1: Geneesmiddelinteracties

Geneesmiddelen per therapeutisch gebied	Interactie geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen met betrekking tot gelijktijdige toediening
Antiretrovirale geneesmiddelen		
<i>Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers</i>		
Etravirine zonder gebooste proteaseremmers/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirine ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Etravirine zonder gebooste proteaseremmers verlaagde de plasmaconcentratie van dolutegravir. De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags voor patiënten die etravirine gebruiken zonder gebooste proteaseremmers. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat etravirine zonder gebooste proteaseremmer gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Darunavir+ritonavir+etravirine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirine ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (historische controlegroepen) (inductie van enzymen	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met efavirenz. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat

	UGT1A1 en CYP3A)	efavirenz gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Nevirapine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (niet onderzocht, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals is gezien bij efavirenz, wordt verwacht als gevolg van inductie)	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met nevirapine. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat nevirapine gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Rilpivirine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
<i>Nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</i>		
Tenofoviridisoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig indien Dovato wordt gecombineerd met tenofovir, didanosine, stavudine of zidovudine.
Emtricitabine, didanosine, stavudine, tenofovirafenamide, zidovudine	Interactie niet onderzocht	Dovato wordt niet aanbevolen voor gebruik in combinatie met producten die emtricitabine bevatten, omdat zowel lamivudine (in Dovato) als emtricitabine cytidine-analogen zijn (d.w.z. dat er een risico is op intracellulaire interacties, zie rubriek 4.4).
<i>Proteaseremmers</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historische controlegroepen) (remming van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Atazanavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Tipranavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76%	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met tipranavir/ritonavir. Omdat Dovato een

	<p>Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)</p>	<p>tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat tipranavir/ritonavir gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).</p>
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_τ ↓ 49%</p> <p>Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)</p>	<p>Fosamprenavir/ritonavir verlaagt dolutegravirconcentraties, maar op basis van beperkte gegevens leidde dit niet tot een verminderde werkzaamheid in fase III-onderzoeken. Er is geen dosisaanpassing nodig.</p>
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C₂₄ ↓ 6%</p> <p>Lopinavir ↔ Ritonavir ↔</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig.</p>
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_τ ↓ 38%</p> <p>Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig.</p>
Andere antivirale werkzame stoffen		
Boceprevir/dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C_{max} ↑ 5% C_τ ↑ 8%</p> <p>Boceprevir ↔ (historische controlegroepen)</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig.</p>
Daclatasvir/dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_τ ↑ 45%</p> <p>Daclatasvir ↔</p>	<p>Daclatasvir veranderde de plasmaconcentratie van dolutegravir niet in klinisch relevante mate. Dolutegravir veranderde de plasmaconcentratie van daclatasvir niet. Er is geen dosisaanpassing nodig.</p>
Ledipasvir/sofosbuvir/ lamivudine (met abacavir)	<p>Lamivudine ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig.</p>
Sofosbuvir/velpatasvir/ dolutegravir	<p>Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig.</p>
Ribavirine	<p>Interactie niet onderzocht.</p>	<p>Er is geen dosisaanpassing nodig.</p>

	Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk.	
Anti-infectiemiddelen		
Trimethoprim/sulfamethoxazol (cotrimoxazol)/lamivudine (160 mg/800 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen/300 mg enkelvoudige dosis)	Lamivudine: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (remming van organische kationtransporteiwitten)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Antimycobacteriële middelen		
Rifampicine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met rifampicine. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat rifampicine gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Rifabutine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A)	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Anticonvulsiva		
Carbamazepine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met deze metabole inductoren. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat deze metabole inductoren gelijktijdig worden toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoïne/dolutegravir Oxcarbazepine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (niet onderzocht, afname verwacht vanwege inductie van enzymen UGT1A1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht).	
Antihistaminica (histamine H2-receptorantagonisten)		
Ranitidine	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie	Er is geen dosisaanpassing nodig.

	onwaarschijnlijk.	
Cimetidine	Interactie niet onderzocht. Klinisch significante interactie onwaarschijnlijk.	Er is geen dosisaanpassing nodig.
Cytotoxische middelen		
Cladribine/lamivudine	Interactie niet onderzocht. <i>In vitro</i> remt lamivudine de intracellulaire fosforylering van cladribine; in een klinische setting kan deze combinatie een mogelijk risico inhouden van verlies aan werkzaamheid van cladribine. Sommige klinische bevindingen ondersteunen ook een mogelijke interactie tussen lamivudine en cladribine.	Het gelijktijdige gebruik van Dovato met cladribine wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).
Andere middelen		
<i>Sorbitol</i>		
Sorbitoloplossing (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudine	Enkelvoudige dosis van 300 mg lamivudine drank. Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Vermijd, indien mogelijk, het chronisch gelijktijdig toedienen van Dovato met geneesmiddelen die sorbitol of andere osmotisch werkende polyalcoholen of monosacharide alcoholen (bijv. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol) bevatten. Overweeg een frequentere controle van de hiv-1-viruslast wanneer chronische gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden.
<i>Antacida en supplementen</i>		
Magnesium/aluminium-bevattende antacida/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (complexe binding aan polyvalente ionen)	Antacida met magnesium/aluminium dienen in tijd goed gescheiden van de toediening van Dovato te worden ingenomen (ten minste 2 uur erna of 6 uur ervoor).
Calciumsupplementen/dolutegravir (inname op de nuchtere maag)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (complexe binding aan polyvalente ionen)	- Wanneer het met voedsel wordt ingenomen, kunnen Dovato en supplementen of multivitaminen die calcium, ijzer of magnesium bevatten gelijktijdig ingenomen worden. - Als Dovato op de nuchtere maag wordt ingenomen, dienen zulke supplementen ten minste 2 uur na of 6 uur voor inname van Dovato te worden ingenomen.
IJzersupplementen/dolutegravir (inname op de nuchtere maag)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (complexe binding aan polyvalente ionen)	De vermelde reducties van blootstelling aan dolutegravir werden waargenomen bij inname van dolutegravir en deze
Multivitaminen (met calcium,	Dolutegravir ↓	

ijzer en magnesium)/dolutegravir (inname op de nuchtere maag)	AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (complexe binding aan polyvalente ionen)	supplementen onder nuchtere omstandigheden. Bij voedselinname werden de verandering van blootstelling na gelijktijdige inname met supplementen die calcium of ijzer bevatten, veranderd door het voedsleffect, hetgeen resulteerde in een blootstelling die vergelijkbaar is met hetgeen bereikt wordt wanneer dolutegravir toegediend wordt op de nuchtere maag.
<i>Protonpompremmers</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Er is geen dosisaanpassing nodig.
<i>Corticosteroiden</i>		
Prednison/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Er is geen dosisaanpassing nodig.
<i>Antidiabetica</i>		
Metformine/dolutegravir	Metformine ↑ Dolutegravir ↔ Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir eenmaal daags: Metformine AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Indien gelijktijdig toegediend met 50 mg dolutegravir tweemaal daags: Metformine AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	Om de glykemische controle te behouden, moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen wanneer met gelijktijdige toediening van Dovato met metformine wordt gestart of gestopt. Bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis moet een dosisaanpassing van metformine worden overwogen indien het gelijktijdig met Dovato wordt toegediend, vanwege een verhoogd risico op melkzuur-acidose bij patiënten met een matig ernstige nierfunctiestoornis ten gevolge van een verhoogde metformineconcentratie (rubriek 4.4).
<i>Kruidenproducten</i>		
Sint-janskruid/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (niet onderzocht, afname verwacht vanwege enzyminductie van UGT1A1 en CYP3A, een vergelijkbare afname van de blootstelling zoals gezien bij carbamazepine wordt verwacht).	De aanbevolen dosering dolutegravir is 50 mg tweemaal daags wanneer het gelijktijdig wordt toegediend met sint-janskruid. Omdat Dovato een tablet is in een vaste dosiscombinatie dient een extra tablet dolutegravir van 50 mg toegediend te worden, ongeveer 12 uur na Dovato gedurende de periode dat sint-janskruid gelijktijdig wordt toegediend (er is een aparte formulering dolutegravir beschikbaar voor deze dosisaanpassing, zie rubriek 4.2).
<i>Orale anticonceptiemiddelen</i>		
Ethinylestradiol (EE) en norelgestromine (NGMN)/dolutegravir	Effect van dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1%	Dolutegravir had geen farmacodynamisch effect op luteïniserend hormoon (LH), follikelstimulerend hormoon (FSH) en progesteron. Er is geen dosisaanpassing

	Effect van dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	van orale anticonceptiemiddelen nodig wanneer deze gelijktijdig worden toegediend met Dovato.
--	--	---

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Bij vrouwen die zwanger kunnen worden moet vóór aanvang van de behandeling met Dovato een zwangerschapstest gedaan worden. Uit voorzorg moeten vrouwen die zwanger kunnen worden effectieve anticonceptie gebruiken als zij Dovato gebruiken.

Zwangerschap

De veiligheid en werkzaamheid van deze combinatie is niet onderzocht tijdens de zwangerschap.

Voorlopige gegevens van een surveillancestudie wezen op een verhoogde incidentie van sluitingsdefecten van de neurale buis (0,9%) bij moeders die op het moment van de conceptie waren blootgesteld aan dolutegravir (een bestanddeel van Dovato) ten opzichte van moeders die waren blootgesteld aan een behandeling zonder dolutegravir (0,1%).

De incidentie van sluitingsdefecten van de neurale buis bij de algemene populatie varieert van 0,5-1 geval per 1.000 levendgeborenen (0,05-0,1%). Aangezien sluitingsdefecten van de neurale buis optreden tijdens de eerste vier weken van de ontwikkeling van de foetus (wanneer de neurale buizen worden gesloten), zou dit potentiële risico kunnen optreden bij vrouwen die op het moment van de conceptie en tijdens de vroege zwangerschap aan dolutegravir worden blootgesteld. Vanwege het potentiële risico op sluitingsdefecten van de neurale buis bij dolutegravir, mag Dovato niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester tenzij er geen alternatief is.

Uit meer dan 1.000 uitkomsten van blootstelling aan dolutegravir tijdens het tweede en derde trimester bij zwangere vrouwen komt geen bewijs naar voren van een verhoogd risico op misvormende en foetale/neonatale bijwerkingen. Aangezien het mechanisme waardoor dolutegravir van invloed kan zijn op de zwangerschap bij de mens onbekend is, kan de veiligheid van het gebruik tijdens het tweede en derde trimester echter niet worden bevestigd. Dovato mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het verwachte voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Bij onderzoek met dolutegravir naar de reproductietoxiciteit bij dieren werden geen ontwikkelingsstoornissen, waaronder sluitingsdefecten van de neurale buis, vastgesteld (zie rubriek 5.3). Dolutegravir bleek bij dieren de placenta te passeren.

Een grote hoeveelheid gegevens over het gebruik van lamivudine bij zwangere vrouwen (meer dan 3.000 resultaten van blootstelling tijdens het eerste trimester) duidt erop dat lamivudine niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Uit dieronderzoek is gebleken dat lamivudine de cellulaire DNA-replicatie kan remmen (zie rubriek 5.3). De klinische relevantie van deze bevindingen is niet bekend.

Mitochondriale disfunctie

Van nucleoside- en nucleotide-analogen is *in vitro* en *in vivo* aangetoond dat ze in mindere of meerdere mate mitochondriale beschadiging veroorzaken. Er zijn meldingen van mitochondriale disfunctie bij hiv-negatieve

baby's die *in utero* en/of postnataal zijn blootgesteld aan nucleosideanalogen (zie rubriek 4.4).

Borstvoeding

Het is niet bekend of dolutegravir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat dolutegravir in melk wordt uitgescheiden. Bij zogende ratten die 10 dagen na de bevalling een enkele orale dosis van 50 mg/kg kregen, werd dolutegravir in melk gedetecteerd in concentraties die meestal hoger waren dan in bloed.

Gebaseerd op meer dan 200 voor hiv behandelde moeder/kindparen zijn de serumconcentraties van lamivudine bij kinderen die borstvoeding krijgen van moeders die voor hiv worden behandeld erg laag (<4% van de serumconcentraties van de moeder) en verminderen progressief tot ondetecteerbare spiegels wanneer kinderen die borstvoeding krijgen de leeftijd van 24 weken bereiken. Er zijn geen gegevens over de veiligheid van lamivudine beschikbaar wanneer dit wordt toegediend aan baby's jonger dan 3 maanden.

Het wordt geadviseerd dat met hiv geïnfecteerde vrouwen hun baby's in geen enkel geval borstvoeding geven teneinde overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van dolutegravir of lamivudine op de menselijke vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen. Dieronderzoek wijst niet op effecten van dolutegravir of lamivudine op de vruchtbaarheid van mannen of vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Dovato heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat duizeligheid en somnolentie is gemeld tijdens behandeling met dolutegravir. Er dient rekening gehouden te worden met de klinische toestand van de patiënt en het bijwerkingenprofiel van Dovato wanneer de rijvaardigheid van de patiënt of zijn/haar vermogen om machines te bedienen wordt beoordeeld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn hoofdpijn (3%), diarree (2%), misselijkheid (2%) en insomnie (2%).

De ernstigste bijwerking die is gemeld met dolutegravir was een overgevoeligheidsreactie met huiduitslag en ernstige levereffecten (zie rubriek 4.4).

Samenvattende tabel van bijwerkingen

De bijwerkingen uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring staan vermeld in tabel 2 per lichaamssysteem, orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Samenvattende tabel van bijwerkingen met Dovato op basis van klinische onderzoeken en postmarketingervaring met Dovato en de afzonderlijke bestanddelen ervan

Frequentie	Bijwerking
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen:</i>	
Soms:	neutropenie, anemie, trombocytopenie
Zeer zelden:	zuivere rode bloedcelaplasie

<i>Immuunsysteemaandoeningen:</i>	
Soms:	overgevoeligheid (zie rubriek 4.4), immuunreconstitutiesyndroom (zie rubriek 4.4)
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen:</i>	
Zeer zelden:	melkzuur-acidose
<i>Psychische stoornissen:</i>	
Vaak:	depressie, angst, insomnia, abnormale dromen
Soms:	zelfmoordgedachte*, zelfmoordpoging* *in het bijzonder bij patiënten met een reeds bestaande voorgeschiedenis van depressie of psychiatrische ziekte.
<i>Zenuwstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	duizeligheid, somnolentie
Zeer zelden:	perifere neuropathie, paresthesie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen:</i>	
Zeer vaak:	misselijkheid, diarree
Vaak:	braken, flatulentie, abdominale pijn/abdominaal ongemak
Zelden:	pancreatitis
<i>Lever- en galaandoeningen:</i>	
Soms:	hepatitis
Zelden:	acuut leverfalen ¹
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen:</i>	
Vaak:	huiduitslag, pruritus, alopecia
Zelden:	angio-oedeem
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:</i>	
Vaak:	artralgie, spieraandoeningen (waaronder myalgie)
Zelden:	rabdomyolyse
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:</i>	
Vaak:	vermoeidheid
<i>Onderzoeken:</i>	
Vaak:	verhogingen van creatinefosfokinase (CPK) verhogingen van alanineaminotransferase (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT)
Zelden:	verhogingen van amylase
¹ Deze bijwerking werd bij postmarketing-surveillance geïdentificeerd voor de combinatie van dolutegravir met andere antiretrovirale geneesmiddelen (<i>antiretrovirals</i> , ARV's). De frequentie-categorie 'zelden' werd geschat op basis van postmarketing-meldingen.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Veranderingen in biochemische laboratoriumwaarden

Dolutegravir is in verband gebracht met verhogingen van serumcreatinine in de eerste week van behandeling wanneer het met andere antiretrovirale geneesmiddelen werd toegediend. Verhogingen van serumcreatinine traden op in de eerste vier weken behandeling met dolutegravir plus lamivudine en bleven stabiel gedurende 48 weken. In de gepoolde GEMINI-onderzoeken werd een gemiddelde verandering vanaf baseline van 10,3 µmol/l (bereik: -36,3 µmol/l tot 55,7 µmol/l) waargenomen na 48 weken behandeling. Deze veranderingen zijn gerelateerd aan het remmende effect van dolutegravir op renale tubulaire transporteiwitten van creatinine. De veranderingen worden niet als klinisch relevant beschouwd, omdat ze geen weergave zijn van een verandering in de glomerulaire filtratiesnelheid.

Co-infectie met hepatitis B of C

In fase III-onderzoeken naar dolutegravir als enkelvoudig middel mochten patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C meedoen op voorwaarde dat de leverfunctiewaarden op baseline niet hoger waren dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (*upper limit of normal*, ULN). Over het algemeen was het veiligheidsprofiel bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B en/of C vergelijkbaar met dat van patiënten zonder een co-infectie met hepatitis B of C, hoewel de percentages ASAT- en ALAT-afwijkingen bij alle behandelgroepen hoger waren in de subgroep met een co-infectie met hepatitis B en/of C. Verhogingen in leverfunctiewaarden die consistent zijn met het immuunreconstitutieyndroom werden waargenomen bij een aantal proefpersonen die ook geïnfecteerd waren met hepatitis B en/of C bij het begin van de behandeling met dolutegravir, met name bij de patiënten bij wie de anti-hepatitis B-behandeling was gestaakt (zie rubriek 4.4).

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, gevorderde hiv-aandoening of langdurige blootstelling aan CART. De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Immuunreconstitutieyndroom

Bij met hiv geïnfecteerde patiënten die op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie (CART) wordt gestart een ernstige immuundeficiëntie hebben, kan zich een ontstekingsreactie voordoen door asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gerapporteerd. De gerapporteerde tijd van optreden is echter variabel en deze bijwerkingen kunnen vele maanden na het starten van de behandeling optreden (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er zijn geen klinische onderzoeksgegevens over de effecten van Dovato bij pediatrische patiënten. Afzonderlijke bestanddelen zijn onderzocht bij jongeren (12-17 jaar).

Op basis van de beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens met betrekking tot dolutegravir als enkelvoudig middel of lamivudine als enkelvoudig middel die werden gebruikt met andere antiretrovirale middelen voor de behandeling van jongeren (12-17 jaar), waren er geen bijkomende soorten bijwerkingen naast de bijwerkingen die zijn waargenomen bij volwassen populaties.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen specifieke klachten of verschijnselen vastgesteld na een acute overdosis met dolutegravir of lamivudine, behalve de klachten of verschijnselen die vermeld staan als bijwerkingen.

Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van Dovato. Als overdosering plaatsvindt, moet de patiënt ondersteunende behandeling ondergaan, met de juiste controle, indien nodig. Aangezien lamivudine gedialyseerd kan worden, kan, hoewel dit niet is onderzocht, continue hemodialyse worden toegepast voor de behandeling van een overdosis. Aangezien dolutegravir zich sterk bindt aan plasma-eiwitten, is het niet waarschijnlijk dat het significant zal worden verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, antivirale middelen voor de behandeling van hiv-infecties, combinaties. ATC-code: J05AR25

Werkingsmechanisme

Dolutegravir remt hiv-integrase door zich te binden aan de integrase-actieve plaats en zo de overdracht te blokkeren van de retrovirale DNA-streng bij integratie in het DNA (desoxyribonucleïnezuur). Deze stap is essentieel voor de hiv-replicatiecyclus.

Lamivudine remt, via de werkzame metaboliet 5'-trifosfaat (TP) (een analoog voor cytidine), de reverse transcriptase van hiv-1 en hiv-2 door incorporatie van de monofosfaatvorm in de virale DNA-keten, wat leidt tot ketenterminatie. Lamivudinetrifosfaat vertoont significant minder affiniteit voor DNA-polymerasen van de gastheercel.

Farmacodynamische effecten

Antivirale activiteit in celkweek

Van dolutegravir en lamivudine is aangetoond dat ze de replicatie van laboratoriumstammen en klinische isolaten van hiv in een aantal celtypen remmen, onder andere in getransformeerde T-cellijnen, van monocyt/macrofaag afgeleide lijnen en primaire kweken van geactiveerde mononucleaire cellen uit perifere bloed (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC's) en monocyten/macrofagen. De concentratie van de werkzame stof die nodig is om de virale replicatie voor 50% te remmen (IC₅₀ - halfmaximale remmende concentratie) varieert afhankelijk van het virustype en van het type gastheercel.

De IC₅₀ voor dolutegravir in verschillende labstrengen met PBMC was 0,5 nM, en met MT-4-cellen varieerde die van 0,7-2 nM. Vergelijkbare IC₅₀'s werden gezien voor klinische isolaten, zonder een belangrijk verschil tussen subtypes; in een panel van 24 hiv-1-isolaten van clades A, B, C, D, E, F en G en groep O was de gemiddelde IC₅₀-waarde 0,2 nM (bereik 0,02-2,14). De gemiddelde IC₅₀ voor 3 hiv-2-isolaten was 0,18 nM (bereik 0,09-0,61).

De mediane of de gemiddelde IC₅₀-waarden voor lamivudine tegen laboratoriumstammen van hiv-1 varieerden van 0,007 tot 2,3 µM. De gemiddelde IC₅₀ tegen laboratoriumstammen van hiv-2 (LAV2 en EHO) varieerde van 0,16 tot 0,51 µM voor lamivudine. De IC₅₀-waarden van lamivudine tegen hiv-1-subtypen (A-G) varieerden van 0,001 tot 0,170 µM, tegen Groep O van 0,030 tot 0,160 µM en tegen hiv-2-isolaten van 0,002 tot 0,120 µM in mononucleaire cellen uit perifere bloed.

Hiv-1-isolaten (CRV01_AE, n=12; CRV02_AG, n=12; en Subtype C of CRV_AC, n=13) van 37 onbehandelde patiënten in Afrika en Azië waren gevoelig voor lamivudine (IC_{50} -vouwverandering <3,0). Groep O-isolaten van antiretrovirale therapienaïeve patiënten die op lamivudineactiviteit werden getest, waren zeer gevoelig.

Effect van menselijk serum

In 100% menselijk serum bedroeg de gemiddelde vouwverschuiving voor de activiteit van dolutegravir 75 keer, resulterend in een voor eiwit aangepaste IC_{90} van 0,064 µg/ml. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutische doseringsgebied en vertoont lage plasma-eiwitbinding (minder dan 36%).

Resistentie

Dovato is geïndiceerd bij afwezigheid van gedocumenteerde of vermoede resistentie tegen de klasse van de integraseremmers en tegen lamivudine (zie rubriek 4.1). Zie de SPC's van dolutegravir en lamivudine voor informatie omtrent *in-vitro*-resistentie en kruisresistentie tegen andere middelen van de integrase- en NRTI-klasse.

Geen van de zes proefpersonen in de groep met dolutegravir plus lamivudine of de vier proefpersonen in de groep met dolutegravir plus tenofoviridisoproxil/emtricitabine als vaste dosiscombinatie die voldeden aan de virologische terugtrekcriteria tot en met week 48 in zowel het GEMINI-1-onderzoek (204861) als het GEMINI-2-onderzoek (205543), werden tijdens de behandeling resistent tegen de klasse van de integraseremmers of NRTI-klasse.

Bij eerder onbehandelde patiënten die dolutegravir + 2 NRTI's kregen in fase IIb en fase III, werd geen ontwikkeling van resistentie tegen de klasse van de integraseremmers of de NRTI-klasse gezien (n=1.118, follow-up van 48-96 weken).

Effecten op het elektrocardiogram

Met doses die de klinische dosis ongeveer driemaal overschreden werden geen relevante effecten gezien van dolutegravir op het QTc-interval. Er werd geen vergelijkbaar onderzoek uitgevoerd met lamivudine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Dovato wordt ondersteund door gegevens uit twee identieke 148 weken durende gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentrische, gecontroleerde, fase III non-inferioriteitsonderzoeken met parallele groepen, GEMINI-1 (204861) en GEMINI-2 (205543). In totaal werden 1.433 met hiv-1 geïnfecteerde antiretrovirale therapienaïeve volwassen proefpersonen behandeld in de onderzoeken. Proefpersonen werden geïncludeerd met een hiv-1 RNA in het plasma bij screening van 1.000 kopieën/ml tot ≤500.000 kopieën/ml. Proefpersonen werden gerandomiseerd naar een behandelingschema met twee geneesmiddelen bestaande uit dolutegravir 50 mg plus lamivudine 300 mg eenmaal daags of dolutegravir 50 mg plus tenofoviridisoproxil/emtricitabine 245/200 mg eenmaal daags. Het primaire werkzaamheidseindpunt voor elk GEMINI-onderzoek was het percentage proefpersonen met een hiv-1 RNA in het plasma van <50 kopieën/ml in week 48 (Snapshot-algoritme voor de ITT-E-populatie). Dubbelblinde behandeling gaat door tot en met week 96, gevolgd door een open-labelbehandeling van maximaal 148 weken.

Op baseline was de mediane leeftijd van de proefpersonen in de gepoolde analyse 33 jaar, 15% was vrouw, 68% was blank, 9% was CDC-klasse 3 (aids), 20% had een hiv-1 RNA van >100.000 kopieën/ml en 8% had een CD4+-celaantal van minder dan 200 cellen per mm³; deze kenmerken waren vergelijkbaar in de verschillende behandelgroepen.

In week 48 was dolutegravir plus lamivudine non-inferieur aan dolutegravir plus tenofoviridisoproxil/emtricitabine als vaste dosiscombinatie in GEMINI-1- en GEMINI-2-onderzoeken. Dit werd ondersteund door de gepoolde analyse, zie tabel 3.

Tabel 3 Virologische resultaten van de gerandomiseerde behandeling in week 48 (Snapshot-algoritme)

	Gepoolde gegevens uit GEMINI-1 en GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA <50 kopieën/ml	91%	93%
Behandelverschil[†] (95% BI)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Virologische non-respons	3%	2%
<u>Redenen</u>		
Gegevens binnen venster en ≥ 50 kopieën/ml	1%	<1%
Gestopt vanwege gebrek aan werkzaamheid	<1%	<1%
Gestopt vanwege andere redenen en ≥ 50 kopieën/ml	<1%	<1%
Verandering in ART	<1%	<1%
Geen virologische gegevens in het venster van 48 weken	6%	5%
<u>Redenen</u>		
Gestopt met het onderzoek vanwege bijwerking of overlijden	1%	2%
Gestopt met onderzoek vanwege andere redenen	4%	3%
Ontbrekende gegevens tijdens venster, maar wel in het onderzoek gebleven	<1%	0%
Hiv-1 RNA <50 kopieën/ml per baseline covariabelen		
	n/N (%)	n/N (%)
Viruslast in plasma op baseline (kopieën/ml)		
≤ 100.000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
> 100.000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
CD4+ op baseline (cellen/mm³)		
≤ 200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
> 200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Geslacht		
Man	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Vrouw	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Ras		
Blank	447 / 480 (93%)	471 / 497 (95%)
Afro-Amerikaans/Afrikaanse afkomst/anders	208 / 236 (88%)	198 / 220 (90%)
Leeftijd (jaar)		
<50	597 / 651 (92%)	597 / 637 (94%)
≥ 50	58 / 65 (89%)	72 / 80 (90%)

* De resultaten van de gepoolde analyse komen overeen met die van afzonderlijke onderzoeken, waarvoor het primaire eindpunt (verschil in proportie <50 kopieën/ml hiv-1 RNA in plasma in week 48 op basis van het Snapshot-algoritme voor dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofoviridisoproxil/emtricitabine als vaste dosiscombinatie) werd gehaald. Het aangepaste verschil was -2,6 (95% BI: -6,7; 1,5) voor GEMINI-1 en -0,7 (95% BI: -4,3; 2,9) voor GEMINI-2 met een vooraf gespecificeerde niet-inferioriteitsmarge van 10%.

† Op basis van op CMH gestratificeerde analyse met aanpassing voor de volgende baselinestratificatiefactoren: Hiv-1 RNA in plasma (≤ 100.000 kopieën/ml vs. > 100.000 kopieën/ml) en CD4+-celaantal (≤ 200 cellen/mm³ vs. > 200 cells/mm³). Gepoolde analyse ook gestratificeerd op onderzoek. Beoordeeld aan de hand van een niet-inferioriteitsmarge van 10%.

N = aantal proefpersonen in elke behandelgroep

ART = antiretrovirale therapie, BI = betrouwbaarheidsinterval, DTG + 3TC = dolutegravir + lamivudine, DTG + TDF/FTC = dolutegravir + tenofoviridisoproxilfumaraat/emtricitabine

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van Dovato of de tweevoudige combinatie van dolutegravir plus lamivudine (als enkelvoudige middelen) is niet onderzocht bij kinderen of jongeren.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Dovato in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van een hiv-infectie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij de vergelijking van Dovato met dolutegravir 50 mg, gelijktijdig toegediend met lamivudine 300 mg, werd de bio-equivalentie met betrekking tot de C_{max} bereikt voor dolutegravir, wanneer het werd toegediend op de nuchtere maag. De AUC_{0-t} van dolutegravir was 16% hoger voor Dovato dan die van dolutegravir 50 mg gelijktijdig toegediend met lamivudine 300 mg. Deze toename wordt niet gezien als klinisch relevant.

Bij de vergelijking van Dovato met lamivudine 300 mg, gelijktijdig toegediend met dolutegravir 50 mg, werd de bio-equivalentie met betrekking tot de C_{max} bereikt voor lamivudine, wanneer het werd toegediend op de nuchtere maag. De C_{max} van lamivudine was 32% hoger voor Dovato dan die van lamivudine 300 mg gelijktijdig toegediend met dolutegravir 50 mg. De hogere C_{max} van lamivudine wordt niet gezien als klinisch relevant.

Absorptie

Dolutegravir en lamivudine worden snel geabsorbeerd na orale toediening. De absolute biologische beschikbaarheid van dolutegravir is niet vastgesteld. De absolute biologische beschikbaarheid van oraal toegediende lamivudine is ongeveer 80-85% bij volwassenen. Voor Dovato is de mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie (t_{max}) 2,5 uur voor dolutegravir en 1,0 uur voor lamivudine, wanneer toegediend onder nuchtere omstandigheden.

Blootstelling aan dolutegravir was doorgaans vergelijkbaar voor gezonde proefpersonen en met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen. Bij met hiv-1 geïnfecteerde volwassen proefpersonen waren na dolutegravir 50 mg eenmaal daags de *steady-state* farmacokinetische parameters (geometrisch gemiddelde [%CV]) gebaseerd op farmacokinetische populatieanalyses $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ en $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Na meerdere doses oraal toegediende lamivudine 300 mg eenmaal daags gedurende zeven dagen is de gemiddelde (CV) *steady-state*- C_{max} 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) en de gemiddelde (CV) $AUC_{(0-24)}$ 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{uur}/\text{ml}$ (21%).

Toediening van één tablet Dovato met een maaltijd met een hoog vetgehalte verhoogde de $AUC_{(0-\infty)}$ en C_{max} van dolutegravir met respectievelijk 33% en 21% en verlaagde de C_{max} van lamivudine met 30% in vergelijking met nuchtere omstandigheden. De $AUC_{(0-\infty)}$ van lamivudine werd niet beïnvloed door een maaltijd met een hoog vetgehalte. Deze veranderingen zijn niet klinisch significant. Dovato kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Het schijnbare distributievolume van dolutegravir (V_d/F) is 17-20 l. Uit intraveneuze onderzoeken met lamivudine blijkt dat het gemiddelde schijnbare distributievolume 1,3 l/kg is.

Gebaseerd op *in-vitro*-gegevens bindt dolutegravir zich in hoge mate (>99%) aan humane plasma-eiwitten. De binding van dolutegravir aan plasma-eiwitten is onafhankelijk van de concentratie dolutegravir. De concentratieratio's van geneesmiddelgerelateerde totale bloed- en plasmaradioactiviteit lagen gemiddeld tussen 0,441 en 0,535; dit duidt op de minimale associatie van radioactiviteit met bloedcelbestanddelen. De ongebonden fractie dolutegravir in plasma is verhoogd bij lage serumalbuminespiegels (<35 g/l) zoals is gezien bij proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Lamivudine vertoont een lineaire farmacokinetiek binnen het therapeutische doseringsgebied en vertoont *in vitro* beperkte plasma-eiwitbinding (<16%-36% aan serumalbumine).

Dolutegravir en lamivudine zijn aanwezig in de liquor cerebrospinalis (liquor). Bij 13 therapieën proefpersonen met een stabiel behandelregime van dolutegravir plus abacavir/lamivudine, was de dolutegravirconcentratie in de liquor gemiddeld 18 ng/ml (vergelijkbaar met de ongebonden plasmaconcentratie en hoger dan de IC_{50}). De gemiddelde verhouding liquor/serum-lamivudine-concentratie 2-4 uur na orale toediening was ongeveer 12%. De werkelijke mate van doordringing in het centraal zenuwstelsel van lamivudine en de relatie met klinische werkzaamheid is onbekend.

Dolutegravir is aanwezig in de vrouwelijke en mannelijke voortplantingskanalen. De AUC in cervicovaginaal vocht, cervicaal weefsel en vaginaal weefsel was 6-10% van die in het overeenkomende plasma bij *steady state*. De AUC in het sperma was 7% en de AUC in het rectale weefsel 17% van die in het overeenkomende plasma bij *steady state*.

Biotransformatie

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd via UGT1A1 met een kleine CYP3A-component (9,7% van de totale dosis die is toegediend in een massabalansonderzoek bij mensen). Dolutegravir is de belangrijkste circulerende stof in het plasma; de renale eliminatie van de onveranderde werkzame stof is laag (<1% van de dosis). Drieënvijftig procent van de totale orale dosis wordt onveranderd uitgescheiden in de feces. Het is onbekend of dit geheel of gedeeltelijk toe te schrijven is aan niet-geabsorbeerde werkzame stof of uitscheiding via de gal van het glucuronidaatconjugaat, dat verder kan worden afgebroken om in het darmlumen de oorspronkelijke verbinding te vormen. Tweeëndertig procent van de totale orale dosis wordt uitgescheiden in de urine, in de vorm van etherglucuronide van dolutegravir (18,9% van de totale dosis), een N-dealkyleringmetaboliet (3,6% van de totale dosis) en een metaboliet die wordt gevormd door oxidatie van het benzyll-koolstof (3,0% van de totale dosis).

Lamivudine wordt in geringe mate gemetaboliseerd. Het wordt voornamelijk geëlimineerd via renale secretie van onveranderd lamivudine. De waarschijnlijkheid van metabole geneesmiddelinteracties met lamivudine is laag, gezien de geringe graad van levermetabolisme (5-10%).

Geneesmiddelinteracties

Dolutegravir toonde *in vitro* geen directe of een zwakke remming ($IC_{50} > 50 \mu M$) aan van de enzymen cytochroom-P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 of UGT2B7 of de transporteiwitten P-gp, BCRP, BSEP, organisch-aniontransportpolypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, multigeneesmiddelresistentiegeassocieerd-eiwit (MRP) 2 of MRP4. Dolutegravir induceerde *in vitro* geen CYP1A2, CYP2B6 of CYP3A4. Op basis van deze gegevens wordt niet verwacht dat dolutegravir invloed heeft op de farmacokinetiek van geneesmiddelen die substraten van belangrijke enzymen of transporteiwitten zijn (zie rubriek 4.5).

Dolutegravir was *in vitro* geen substraat van menselijk OATP1B1, OATP1B3 of OCT1.

In vitro remde noch induceerde lamivudine CYP-enzymen (zoals CYP3A4, CYP2C9 of CYP2D6) en vertoonde het geen of een zwakke remming van OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 of MATE2-K. Er wordt daarom niet verwacht dat lamivudine de plasmaconcentraties beïnvloedt van geneesmiddelen die substraten van deze enzymen of transporteiwitten zijn.

Lamivudine werd niet significant door CYP-enzymen gemetaboliseerd.

Eliminatie

Dolutegravir heeft een terminale halfwaardetijd van ~14 uur. De schijnbare orale klaring (CL/F) is ongeveer 1 l/u bij met hiv geïnfecteerde patiënten op basis van een farmacokinetische populatieanalyse.

De waargenomen halfwaardetijd van lamivudine is 18 tot 19 uur. Voor patiënten die lamivudine 300 mg eenmaal daags krijgen, was de terminale intracellulaire halfwaardetijd van lamivudine-TP 16 tot 19 uur. De

gemiddelde systemische klaring van lamivudine is ongeveer 0,32 l/uur/kg, voornamelijk via renale klaring (>70%) via het organisch-kationtransportsysteem. Onderzoeken bij patiënten met een verminderde nierfunctie tonen aan dat de eliminatie van lamivudine wordt beïnvloed door een verminderde nierfunctie. Dosisvermindering is vereist voor patiënten met een creatinineklaring <50 ml/min (zie rubriek 4.2).

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

In een gerandomiseerd onderzoek naar dosisbereik bij met hiv-1 geïnfecteerde proefpersonen met monotherapie met dolutegravir (ING111521) werd een snelle en dosisafhankelijke antivirale werking aangetoond, met een gemiddelde afname in hiv-1 RNA van 2,5 log₁₀ op dag 11 voor de dosis van 50 mg. Deze antivirale respons werd gedurende 3 tot 4 dagen na de laatste dosis vastgehouden in de groep met 50 mg.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Kinderen

De farmacokinetiek van dolutegravir bij 10 met hiv-1 geïnfecteerde jongeren (12-17 jaar), die eerder een antiretrovirale behandeling hadden gekregen, toonde aan dat een dosering van dolutegravir 50 mg eenmaal daags leidde tot een dolutegravirblootstelling die vergelijkbaar was met de blootstelling die werd waargenomen bij volwassenen die dolutegravir 50 mg eenmaal daags kregen.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over jongeren die een dagelijkse dosis van 300 mg lamivudine kregen. De farmacokinetische parameters zijn vergelijkbaar met de parameters die gemeld zijn bij volwassenen.

Ouderen

Farmacokinetische populatieanalyse van dolutegravir met gegevens van met hiv-1 geïnfecteerde volwassenen toonde aan dat leeftijd geen klinisch relevant effect had op de dolutegravirblootstelling.

De farmacokinetische gegevens voor dolutegravir en lamivudine bij proefpersonen >65 jaar zijn beperkt.

Nierfunctiestoornis

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor dolutegravir en lamivudine afzonderlijk.

De renale klaring van de onveranderde werkzame stof is een minder belangrijke eliminatieroute voor dolutegravir. Een onderzoek naar de farmacokinetiek van dolutegravir werd uitgevoerd bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr <30 ml/min). Er werden geen klinisch belangrijke farmacokinetische verschillen waargenomen tussen proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (CLcr <30 ml/min) en gematchte gezonde proefpersonen. Dolutegravir is niet onderzocht bij patiënten die gedialyseerd werden, maar er worden geen verschillen in blootstelling verwacht.

Onderzoeken met lamivudine tonen aan dat de plasmaconcentraties (AUC) verhoogd zijn bij patiënten met verminderde nierfunctie, als gevolg van afname van de klaring.

Gebaseerd op de gegevens over lamivudine wordt Dovato niet aanbevolen bij patiënten met een creatinineklaring van <50 ml/min.

Leverfunctiestoornis

Farmacokinetische gegevens zijn verkregen voor dolutegravir en lamivudine afzonderlijk.

Dolutegravir wordt primair gemetaboliseerd en uitgescheiden door de lever. Een enkelvoudige dosis van 50 mg dolutegravir werd toegediend aan 8 proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse B) en aan 8 gematchte gezonde volwassen controlepersonen. Hoewel de totale plasmaconcentratie dolutegravir gelijk was, werd in vergelijking met gezonde controlepersonen een 1,5 tot 2 keer hogere blootstelling aan niet-gebonden dolutegravir waargenomen bij proefpersonen met een matig ernstige leverfunctiestoornis. Er wordt geen dosisaanpassing nodig geacht bij patiënten met een lichte tot

matig ernstige leverfunctiestoornis. Het effect van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van dolutegravir is niet onderzocht.

Gegevens verkregen bij patiënten met een matige ernstige tot ernstige leverfunctiestoornis tonen aan dat de farmacokinetiek van lamivudine niet significant beïnvloed wordt door een verminderde leverfunctie.

Polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen

Er is geen bewijs dat vaak voorkomende polymorfismen bij geneesmiddelmetaboliserende enzymen de farmacokinetiek van dolutegravir in een klinisch betekenisvolle mate veranderen. In een meta-analyse met farmacogenomische monsters die verzameld werden tijdens klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen, hadden proefpersonen met UGT1A1-genotypen (n=7) die zorgen voor een slechte metabolisering van dolutegravir een 32% lagere klaring van dolutegravir en een 46% hogere AUC dan proefpersonen met genotypen die geassocieerd worden met een normale metabolisering via UGT1A1 (n=41).

Geslacht

Farmacokinetische populatieanalyses met gepoolde farmacokinetische gegevens uit klinische onderzoeken waarin dolutegravir of lamivudine werd toegediend aan volwassenen in combinatie met andere antiretrovirale middelen toonden geen klinisch relevant effect aan van geslacht op de blootstelling aan dolutegravir of lamivudine. Er is geen bewijs dat een dosisaanpassing van dolutegravir of lamivudine nodig is op basis van de effecten van geslacht op de farmacokinetische parameters.

Ras

Farmacokinetische populatieanalyses met gepoolde farmacokinetische gegevens uit klinische onderzoeken waarin dolutegravir werd toegediend aan volwassenen in combinatie met andere antiretrovirale middelen toonden geen klinisch relevant effect aan van ras op de blootstelling aan dolutegravir. De farmacokinetiek van dolutegravir na toediening van een enkelvoudige orale dosis aan Japanse proefpersonen lijkt vergelijkbaar te zijn met de waargenomen parameters bij westerse proefpersonen (uit de VS). Er is geen bewijs dat een dosisaanpassing van dolutegravir of lamivudine nodig is op basis van de effecten van ras op de farmacokinetische parameters.

Co-infectie met hepatitis B of C

Uit farmacokinetische populatieanalyse bleek dat een co-infectie met het hepatitis C-virus geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan dolutegravir. Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar over proefpersonen met een co-infectie met hepatitis B (zie rubriek 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van de combinatie van dolutegravir en lamivudine bij dieren.

Carcinogenese en mutagenese

Dolutegravir was niet mutageen of clastogeen bij *in-vitro*-tests in bacteriën en gekweekte cellen van zoogdieren en een *in-vivo*-micronucleustest bij knaagdieren. Lamivudine was niet mutageen in bacteriële testsystemen, maar remmen, in overeenstemming met andere nucleosideanalogen, cellulaire DNA-replicatie tijdens *in-vitro*-testen bij zoogdieren, zoals in de muis-lymfoomtest. De resultaten van twee *in-vivo*-micronucleustesten bij ratten met lamivudine waren negatief. Lamivudine heeft geen genotoxische activiteit vertoond in de *in-vivo*-onderzoeken.

De eventuele carcinogeniteit van een combinatie van dolutegravir en lamivudine is niet getest. Dolutegravir was niet carcinogeen tijdens langetermijnonderzoeken bij muizen en ratten. Bij langdurige orale carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten en muizen vertoonde lamivudine geen carcinogeniteit.

Onderzoeken naar reproductietoxicologie

In reproductietoxiciteitsonderzoeken bij dieren werd aangetoond dat dolutegravir en lamivudine de placenta passeren.

De orale toediening van dolutegravir aan zwangere ratten bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag (37,2 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC na een enkelvoudige dosis op de nuchtere maag) van dag 6 tot 17 van de zwangerschap veroorzaakte geen maternale toxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit. De orale toediening van dolutegravir aan zwangere konijnen bij doses van maximaal 1.000 mg/kg/dag van dag 6 tot 18 van de zwangerschap veroorzaakte geen ontwikkelingstoxiciteit of teratogeniciteit (0,55 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC na een enkelvoudige dosis op de nuchtere maag). Bij konijnen werd maternale toxiciteit (verminderde voedselconsumptie, weinig/geen feces/urine, onderdrukte toename van het lichaamsgewicht) waargenomen bij 1.000 mg/kg (0,55 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, gebaseerd op de AUC na een enkelvoudige dosis op de nuchtere maag).

Lamivudine was niet teratogeen in onderzoeken bij dieren, maar er waren indicaties van een toename van de vroege sterfte van embryo's bij konijnen bij relatief lage systemische blootstellingen vergeleken met die bereikt bij mensen. Een soortgelijk effect werd niet gezien bij ratten, zelfs niet bij zeer hoge systemische blootstelling.

Vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten hebben aangetoond dat dolutegravir of lamivudine geen effect heeft op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

Toxiciteit bij herhaalde doses

Het effect van langdurige dagelijkse behandeling met hoge doses dolutegravir is beoordeeld in toxiciteitsonderzoeken met herhaalde orale doses bij ratten (maximaal 26 weken) en apen (maximaal 38 weken). Het primaire effect van dolutegravir bij ratten en apen was gastro-intestinale intolerantie of irritatie bij doses die systemische blootstellingen veroorzaakten van respectievelijk ongeveer 28,5 en 1,1 keer de menselijke klinische blootstelling bij gebruik van 50 mg, na een enkelvoudige dosis op de nuchtere maag gebaseerd op AUC. Omdat gastro-intestinale intolerantie wordt beschouwd als een gevolg van plaatselijke toediening van de werkzame stof, zijn mg/kg- of mg/m²-maten geschikte determinanten om de veiligheid voor deze toxiciteit te beschrijven. Gastro-intestinale intolerantie bij apen trad op bij 30 keer de mg/kg-equivalente dosis voor mensen (gebaseerd op een persoon van 50 kg) en 11 keer de mg/m²-equivalente dosis voor mensen voor een totale klinische dosis van 50 mg per dag.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat
Mannitol (E421)
Povidon (K29/32)
Natriumstearylfumaraat

Tabletomhulling

Hypromellose (E464)
Macrogol
Titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorschijnende flessen van wit HDPE (hogedichtheidpolyethyleen) afgesloten met voor kinderen moeilijker te openen doppen van polypropyleen met een inductieverzegeling met een bekleding van polyethyleen. Elke verpakking bestaat uit één fles met 30 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen met 90 (3 verpakkingen met elk 30) filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/07/2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (ALLEEN AFZONDERLIJKE VERPAKKINGEN)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovato 50 mg/300 mg filmomhulde tabletten
dolutegravir/lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en 300 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1370/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

dovato

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS (ALLEEN MULTIVERPAKKINGEN – MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovato 50 mg/300 mg filmomhulde tabletten
dolutegravir/lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en 300 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multiverpakking: 90 (3 verpakkingen met elk 30) tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1370/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

dovato

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PRIMAIRE DOOS (ZONDER BLUE BOX – ONDERDEEL VAN MULTIVERPAKKING)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovato 50 mg/300 mg filmomhulde tabletten
dolutegravir/lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en 300 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten. Onderdeel van een multiverpakking, mag niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/19/1370/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

dovato

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dovato 50 mg/300 mg tabletten
dolutegravir/lamivudine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat dolutegravirnatium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en 300 mg lamivudine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

ViiV Healthcare BV

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Dovato 50 mg/300 mg filmomhulde tabletten dolutegravir/lamivudine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Dovato en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Dovato en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dovato is een geneesmiddel dat twee werkzame bestanddelen bevat die worden gebruikt om een infectie met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) te behandelen: dolutegravir en lamivudine. Dolutegravir hoort bij een groep antiretrovirale geneesmiddelen die *integraseremmers* (INI's) worden genoemd en lamivudine hoort bij een groep antiretrovirale middelen die *nucleoside analoge reverse transcriptaseremmers* (NRTI's) worden genoemd.

Dovato wordt gebruikt voor de behandeling van hiv bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen.

Dovato geneest de hiv-infectie niet; het houdt de hoeveelheid virus in uw lichaam op een laag niveau. Dit helpt bij het op peil houden van het aantal CD4-cellen in uw bloed. CD4-cellen zijn een soort witte bloedcellen die belangrijk zijn omdat ze uw lichaam helpen bij het bestrijden van infecties.

Niet iedereen reageert op dezelfde manier op de behandeling met Dovato. Uw arts zal de effectiviteit van uw behandeling controleren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** (*overgevoelig*) voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

→ Als u denkt dat dit op u van toepassing is, **vertel dit dan uw arts.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Sommige patiënten die Dovato of andere combinatiebehandelingen gebruiken voor de behandeling van hiv lopen een groter risico op ernstige bijwerkingen dan anderen. U moet zich bewust zijn van de extra risico's als:

- u een matig ernstige of ernstige leveraandoening heeft
- u ooit een leveraandoening heeft gehad, waaronder hepatitis B of C (als u een hepatitis B-infectie heeft, stop dan niet met het gebruik van Dovato zonder dat uw arts dit adviseert, omdat de hepatitis bij u terug kan komen)
- u een nierprobleem heeft.

→ **Overleg met uw arts voor u Dovato gebruikt** als een van de hierbovenstaande punten voor u geldt. Het kan zijn dat u extra onderzoek nodig heeft, waaronder bloedtesten, wanneer u uw geneesmiddel gebruikt. Zie rubriek 4 voor meer informatie.

Allergische reacties

Dovato bevat dolutegravir. Dolutegravir kan een ernstige allergische reactie veroorzaken die een *overgevoeligheidsreactie* wordt genoemd. U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn tijdens uw gebruik van Dovato.

→ **Lees de informatie** over 'Allergische reacties' in rubriek 4 van deze bijsluiter.

Let op belangrijke symptomen

Sommige mensen die geneesmiddelen gebruiken voor hun hiv-infectie ontwikkelen andere aandoeningen, die ernstig kunnen zijn. Deze zijn onder andere:

- symptomen van infecties en ontstekingen
- gewrichtspijn, stijfheid en botproblemen.

U moet de belangrijke klachten en verschijnselen kennen waar u alert op moet zijn tijdens uw gebruik van Dovato.

→ **Lees de informatie 'Andere mogelijke bijwerkingen' in rubriek 4** van deze bijsluiter.

Bescherm andere mensen

Een infectie met hiv wordt verspreid via seksueel contact met iemand die de infectie heeft of door overdracht met geïnfecteerd bloed (bijvoorbeeld door het delen van injectienaalden). U kunt nog steeds hiv doorgeven als u dit geneesmiddel gebruikt, ofschoon het risico wordt verlaagd door effectieve antiretrovirale therapie. Spreek met uw arts over de voorzorgsmaatregelen die nodig zijn om het besmetten van andere mensen te voorkomen.

Kinderen

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen jonger dan 12 jaar oud, omdat het nog niet is onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Dovato nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Een aantal geneesmiddelen kan de werking van Dovato beïnvloeden of het waarschijnlijker maken dat u bijwerkingen krijgt. Dovato kan ook de manier beïnvloeden waarop andere geneesmiddelen werken.

Vertel het uw arts als u een van de geneesmiddelen in de onderstaande lijst gebruikt:

- metformine, voor de behandeling van **diabetes**
- geneesmiddelen die **antacida** (maagzuurbindende middelen) worden genoemd, voor de behandeling van een **stoornis van de spijsvertering** en **zuurbranden**. **Neem geen maagzuurbindend middel in** tijdens de 6 uur voordat u Dovato inneemt of gedurende ten minste 2 uur nadat u Dovato heeft ingenomen (zie ook rubriek 3, 'Hoe gebruikt u dit middel?')
- supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium. **Wanneer u Dovato met voedsel inneemt**, kunt u supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium op hetzelfde moment als Dovato nemen. **Wanneer u Dovato niet met voedsel inneemt, neem dan geen supplement of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium in** tijdens de 6 uur voordat u

Dovato inneemt of gedurende ten minste 2 uur nadat u Dovato heeft ingenomen (zie ook rubriek 3, 'Hoe gebruikt u dit middel?')

- emtricitabine, etravirine, efavirenz, nevirapine of tipranavir/ritonavir, voor de behandeling van een **hiv-infectie**
- geneesmiddelen (meestal vloeistoffen) die sorbitol en andere suikeralcoholen (zoals xylitol, mannitol, lactitol of maltitol) bevatten, indien regelmatig gebruikt
- cladribine, voor de behandeling van **leukemie** of **multiple sclerose**
- rifampicine, voor de behandeling van tuberculose (tbc) en andere **bacteriële infecties**
- fenytoïne en fenobarbital, voor de behandeling van **epilepsie**
- oxcarbazepine en carbamazepine, voor de behandeling van **epilepsie** of een **bipolaire stoornis**
- **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*), een plantaardig middel voor de behandeling van **depressie**.

→ **Vertel het uw arts of apotheker** als u een van deze geneesmiddelen gebruikt. Uw arts kan besluiten uw dosis aan te passen of dat u extra controles nodig heeft.

Zwangerschap

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden?

→ **Neem dan contact op met uw arts** voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Gebruik van dit middel op het moment dat u zwanger wordt of tijdens de eerste twaalf weken van de zwangerschap kan leiden tot een verhoogd risico op een geboortefwijking, zoals spina bifida (open rug of afwijking in de neurale buis).

Als u zwanger kunt worden terwijl u dit middel gebruikt, moet u een betrouwbaar middel gebruiken om zwangerschap te voorkomen (bijvoorbeeld een condoom) in combinatie met andere anticonceptiemethoden waaronder orale anticonceptiemiddelen (de pil) of andere hormonale anticonceptiemiddelen (bijvoorbeeld implantaten of injecties).

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger wordt of zwanger wilt worden. Uw arts zal dan nagaan wat voor u de beste behandeling is. Stop niet met het gebruik van dit middel zonder overleg met uw arts, aangezien dit schadelijk kan zijn voor u en uw ongeboren kind. Indien u tijdens uw zwangerschap Dovato heeft gebruikt, zal uw arts regelmatige bloedonderzoeken en andere diagnostische onderzoeken willen doen om de ontwikkeling van uw kind te controleren.

Borstvoeding

Hiv-positieve vrouwen mogen geen borstvoeding geven, omdat een hiv-besmetting via de moedermelk aan de baby kan worden doorgegeven.

Een kleine hoeveelheid van de stoffen in dit middel kan ook in de moedermelk terechtkomen.

Als u borstvoeding geeft of erover denkt om borstvoeding te gaan geven:

→ **Neem onmiddellijk contact op met uw arts.**

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt duizelig worden van dit geneesmiddel en andere bijwerkingen krijgen waardoor u minder gaat opletten.

→ Rijd niet en gebruik geen machines, behalve als u zeker weet dat u geen last van deze bijwerkingen heeft.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

- De aanbevolen dosering is **één tablet eenmaal daags**.

Slik de tablet in met wat drinken. Dit middel kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Gebruik bij jongeren tot 18 jaar

Jongeren van 12 tot en met 17 jaar oud die ten minste 40 kg wegen, kunnen de dosering voor volwassenen van één tablet eenmaal daags innemen.

Middelen die het maagzuur binden (antacida)

Middelen die het maagzuur binden (antacida), voor de behandeling van een spijsverteringsstoornis en zuurbranden, kunnen ervoor zorgen dat Dovato niet meer in uw lichaam wordt opgenomen en minder werkzaam wordt.

Neem geen antacidum in tijdens de 6 uur voordat u Dovato inneemt of gedurende ten minste 2 uur nadat u Dovato heeft ingenomen. U kunt andere zuurverlagende geneesmiddelen zoals ranitidine en omeprazol op hetzelfde moment als Dovato innemen.

→ Neem contact op met uw arts voor meer advies over het innemen van zuurverlagende geneesmiddelen met Dovato.

Supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium

Supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium kunnen ervoor zorgen dat Dovato niet meer in uw lichaam wordt opgenomen en minder werkzaam wordt.

Wanneer u Dovato met voedsel inneemt, kunt u supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium op hetzelfde moment als Dovato innemen. Wanneer u Dovato niet met voedsel inneemt, neem dan geen supplement of multivitamine met calcium, ijzer of magnesium in tijdens de 6 uur voordat u Dovato inneemt of gedurende ten minste 2 uur nadat u Dovato heeft ingenomen.

→ Neem contact op met uw arts voor meer advies over het innemen van supplementen of multivitaminen met calcium, ijzer of magnesium met Dovato.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u te veel tabletten van dit middel heeft gebruikt, **neem dan contact op met uw arts of apotheker voor advies**. Laat, indien mogelijk, de verpakking van dit middel zien.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u eraan denkt. Maar als uw volgende dosis binnen 4 uur moet worden ingenomen, sla dan de vergeten dosis over en neem de volgende dosis op de gebruikelijke tijd in. Ga daarna verder met uw behandeling zoals daarvoor.

→ **Neem geen dubbele dosis** om een vergeten dosis in te halen.

Stop niet met het gebruik van Dovato zonder advies van uw arts

Gebruik dit middel zolang uw arts u dit aanraadt. Stop niet met het gebruik van Dovato tenzij uw arts u dit adviseert. Het stoppen met dit middel kan van invloed zijn op uw gezondheid en op hoe een toekomstige behandeling werkt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. **Daarom is het erg belangrijk iedere verandering in uw gezondheidstoestand aan uw arts te vertellen.**

Allergische reacties

Dit geneesmiddel bevat dolutegravir. Dolutegravir kan een ernstige allergische reactie veroorzaken die een *overgevoeligheidsreactie* wordt genoemd. Dit is een soms voorkomende reactie (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers) bij personen die dolutegravir innemen. Als u een van de volgende symptomen krijgt:

- huiduitslag
- een hoge temperatuur (*koorts*)

- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
 - zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
 - pijnlijke spieren of gewrichten.
- **Ga onmiddellijk naar een arts.** Uw arts kan besluiten tests uit te voeren op uw lever, nieren of bloed en zal u mogelijk vertellen dat u moet stoppen met het gebruik van dit middel.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **meer dan 1 op de 10** gebruikers:

- hoofdpijn
- diarree
- misselijkheid (*nausea*).

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10** gebruikers:

- depressie (gevoelens van diepe somberheid en niets waard te zijn)
- huiduitslag (*rash*)
- jeuk (*pruritus*)
- overgeven (*braken*)
- maagpijn (*buikpijn*) of ongemakkelijk gevoel in de maagstreek (*abdominaal ongemak*)
- winderigheid (*flatulentie*)
- duizeligheid
- suf voelen
- moeite met slapen (*insomnia*)
- abnormale dromen
- gebrek aan energie (*vermoeidheid*)
- haarverlies
- angst
- gewrichtspijn
- spierpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten kunnen worden aangetoond:

- verhoging van het niveau van enzymen die door de lever worden gevormd (*aminotransferasen*)
- verhoging van het niveau van enzymen die in de spieren worden geproduceerd (*creatinefosfokinase*)

Soms voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 100** gebruikers:

- leverontsteking (*hepatitis*)
- zelfmoordpoging (in het bijzonder bij patiënten die eerder een depressie of problemen met de geestelijke gezondheid hebben gehad)
- zelfmoordgedachten (in het bijzonder bij patiënten die eerder een depressie of problemen met de geestelijke gezondheid hebben gehad).

Soms voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten kunnen worden aangetoond:

- afname van het aantal cellen dat betrokken is bij de bloedstolling (*trombocytopenie*)
- een laag aantal rode bloedcellen (*anemie*) of een laag aantal witte bloedcellen (*neutropenie*).

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 1.000** gebruikers:

- leverfalen (verschijnselen zijn onder andere een gele verkleuring van de huid en het oogwit of een ongebruikelijk donkere urine)
- zwelling, soms van het gezicht of mond (*angio-oedeem*), waardoor u moeilijk kunt ademen
- ontsteking van de alvleesklier (*pancreatitis*)
- afbraak van spierweefsel.

Zelden voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten kunnen worden aangetoond:

- verhoging van een enzym dat *amylase* genoemd wordt.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen

Deze komen voor bij **minder dan 1 op de 10.000** gebruikers:

- melkzuur-acidose (een teveel aan melkzuur in het bloed)
- doof, tintelend gevoel in de huid (spelden- en naaldenprikgevoel)
- gevoel van zwakte in de ledematen.

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten kunnen worden aangetoond:

- onvermogen van het beenmerg om nieuwe rode bloedcellen te maken (*zuivere rode bloedcelaplasie*)

Andere mogelijke bijwerkingen

Mensen die een combinatietherapie voor hiv gebruiken, krijgen mogelijk andere bijwerkingen.

Symptomen van infecties en ontstekingen

Mensen met een gevorderde hiv-infectie of aids hebben een zwak afweersysteem en hebben een grotere kans op ernstige infecties (*opportunistische infecties*). Dergelijke infecties kunnen 'geruisloos' aanwezig zijn geweest en niet zijn ontdekt door het zwakke afweersysteem voordat de behandeling werd gestart. Na het starten met de behandeling, wordt het afweersysteem sterker en kan het de infecties gaan aanvallen; dit kan symptomen van een infectie of een ontsteking veroorzaken. Symptomen omvatten meestal koorts, plus sommige van de volgende verschijnselen:

- hoofdpijn
- maagpijn
- moeite met ademen

In zeldzame gevallen kan met het sterker worden van het afweersysteem ook het gezonde lichaamsweefsel worden aangevallen (*auto-immuunziekten*). De symptomen van auto-immuunziekten kunnen optreden vele maanden nadat u bent begonnen met het gebruik van het geneesmiddel voor de behandeling van uw hiv-infectie. Symptomen zijn onder andere:

- hartkloppingen (snelle of onregelmatige hartslag) of beven
- hyperactiviteit (buitensporige rusteloosheid en beweging)
- zwakte die in de handen en voeten begint en zich naar boven verplaatst in de richting van de romp van het lichaam.

Als u symptomen van een infectie krijgt of als u een van de symptomen hierboven opmerkt:

→ **Vertel het uw arts onmiddellijk.** Gebruik geen andere geneesmiddelen voor de infectie zonder advies van uw arts.

Gewrichtspijn, stijfheid en botproblemen

Sommige mensen die een combinatietherapie voor hiv gebruiken, krijgen een aandoening die *osteonecrose* wordt genoemd. Bij deze aandoening raken gedeelten van het botweefsel blijvend beschadigd vanwege een verminderde bloedtoevoer naar het bot. Mensen hebben meer kans deze aandoening te krijgen:

- als ze langdurig een combinatietherapie hebben gebruikt
- als ze ook ontstekingsremmende geneesmiddelen gebruiken die corticosteroiden worden genoemd
- als ze alcohol drinken
- als hun afweersysteem heel zwak is
- als ze overgewicht hebben.

Verschijnselen van osteonecrose zijn onder andere:

- stijfheid in de gewrichten
- pijn in de gewrichten (met name in de heup, knie of schouder)
- moeite met bewegen.

Als u een van deze symptomen opmerkt:

→ **Vertel het uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn dolutegravir en lamivudine. Elke tablet bevat dolutegravir natrium overeenkomend met 50 mg dolutegravir en 300 mg lamivudine.
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, magnesiumstearaat, mannitol (E421), povidon (K29/32), natriumstearylumaraat, hypromellose (E464), macrogol, titaandioxide (E171).
- Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Hoe ziet Dovato eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dovato filmomhulde tabletten zijn ovale, biconvexe, witte tabletten gemerkt met de code 'SV 137' op één zijde.

De filmomhulde tabletten worden geleverd in flessen die zijn afgesloten met voor kinderen moeilijk te openen doppen.

Elke fles bevat 30 filmomhulde tabletten.

Multiverpakkingen met 90 filmomhulde tabletten (3 verpakkingen met elk 30 filmomhulde tabletten) zijn ook beschikbaar.

Mogelijk zijn niet alle verpakkingsgrootten in uw land verkrijgbaar.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

ViiV Healthcare BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare sprl/bvba
Tél/Tel: + 32 (0) 10 85 65 00

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: + 34 902 051 260
es-ci@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)30 6986060
contact-nl@viivhealthcare.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: + 385 16051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 07/2019.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.