

**הנדון: דובאטו טבליות מצופות**  
**Dovato Film Coated Tablets**  
**Dolutegravir (as sodium) 50mg**  
**Lamivudine 300mg**

רופא/ה נכבד/ה  
רוקח/ת נכבד/ה,

חברת גלקסוסמיתקליין ישראל בע"מ (GSK) מבקשת להודיע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של התכשיר Dovato Film Coated Tablets. בהודעה זו כלולים עדכונים מהותיים בלבד.

**התוויה מאושרת לתכשיר בישראל:**

Dovato is indicated for the treatment of Human Immunodeficiency Virus type 1 (HIV-1) infection in adults and adolescents above 12 years of age weighing at least 40 kg, with no known or suspected resistance to the integrase inhibitor class, or lamivudine and viral load  $\leq 500,000$  c/mL

מקרא לעדכונים המסומנים:

תוספת טקסט - כתב **כחול**

תוספת החמרה - כתב **כחול** – מסומן בצהוב מרקר

מידע שהוסר - כתב אדום חוצה **אדום**

שנוי מיקום טקסט - כתב ירוק

**עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לרופא:**

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential (WOCBP) should be counselled about the potential risk of neural tube defects with dolutegravir (a component of Dovato, see below), including consideration of effective contraceptive measures.

If a woman plans pregnancy, the benefits and the risks of continuing treatment with Dovato should be discussed with the patient.

##### Pregnancy

The safety and efficacy of a dual regimen has not been studied in pregnancy. **Dovato can be used during pregnancy if clinically needed.**

A large amount of data on pregnant women (more than 1000 exposed outcomes) indicate no malformative nor fetoneonatal toxicity associated with dolutegravir. A large amount of data on pregnant women (more than 1000 exposed outcomes) indicate no malformative nor fetoneonatal toxicity with lamivudine.

There are no or limited amount of data (less than 300 exposed outcomes) from the use of this dual combination in pregnancy.

The safety and efficacy of a dual therapy with dolutegravir + lamivudine has not been studied in pregnancy.

Human experience from a birth outcome surveillance study in Botswana shows a small increase of neural tube defects; 7 cases in 3,591 deliveries (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) to mothers taking dolutegravir-containing regimens at the time of conception compared to 21 cases in 19,361 deliveries (0.11%; 95% CI 0.07%, 0.17%) to women exposed to non-dolutegravir regimens at the time of conception.

Two large birth outcome surveillance studies (more than 14,000 pregnancy outcomes) in Botswana (Tsepamo) and Eswatini, and other sources, do not indicate an increased risk for neural tube defects after dolutegravir exposure.

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%).

Data from the Tsepamo study show no significant difference in the prevalence of neural tube defects (0.11%) in infants whose mothers were taking dolutegravir at conception (more than 9,400 exposures) compared to those taking non-dolutegravir containing antiretroviral regimens at conception (0.11%), or compared to women without HIV (0.07%).

Data from the Eswatini study show the same prevalence of neural tube defects (0.08%) in infants whose mothers were taking dolutegravir at conception (more than 4,800 exposures), as infants of women without HIV (0.08%).

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%). Most neural tube defects occur within the first 4 weeks of embryonic development after conception (approximately 6 weeks after the last menstrual period). If a pregnancy is confirmed in the first trimester while on Dovato, the benefits and risks of continuing Dovato versus switching to another antiretroviral regimen should be discussed with the patient taking the gestational age and the critical time period of neural tube defect development into account.

Data analysed from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) of more than 1000 pregnancies with first trimester dolutegravir treatment and more than 1000 pregnancies with first trimester lamivudine treatment, do not indicate an increased risk of major birth defects with either dolutegravir or lamivudine compared to the background rate or women with HIV in over 600 women exposed to dolutegravir during pregnancy but are currently insufficient to address the risk of neural tube defects. There are no or limited amount of APR data (less than 300 first trimester exposures) from the use of dolutegravir + lamivudine in pregnant women.

In animal reproductive toxicology studies with dolutegravir, no adverse development outcomes, including neural tube defects, were identified (see section 5.3).

More than 1000 outcomes from exposure to dolutegravir during second and third trimester pregnancy indicate no evidence of increased risk of foetal/neonatal toxicity. Dovato may be used during the second and third trimester of pregnancy when the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Dolutegravir crosses the placenta in humans. In pregnant women living with HIV, the median foetal umbilical cord concentration of dolutegravir was approximately 1.3-fold greater compared with the maternal peripheral plasma concentration.

There is insufficient information on the effects of dolutegravir on neonates.

A large amount of data on the use of lamivudine in pregnant women (more than 5200 outcomes from first trimester) indicates no malformative toxicity.

Animal studies with lamivudine showed an increase in early embryonic deaths in rabbits but not in rats (see section 5.3).

Animal studies showed lamivudine may inhibit cellular DNA replication (see section 5.3). The clinical relevance of these findings is unknown.

#### *Mitochondrial dysfunction*

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated *in vitro* and *in vivo* to cause a variable

degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or post-natally to nucleoside analogues (see section 4.4).

...

## **עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לצרכן:**

### **2. לפני השימוש בתרופה**

...

#### **הריון, הנקה**

##### **הריון**

אם את בהריון, חושבת שיתכן שאת בהריון, או אם את מתכננת להרות:

← **התייעצי עם הרופא שלך** בנוגע לסיכונים והיתרונות שבנטילת דובאטו.

נטילת דובאטו בזמן הכניסה להריון או במהלך 6 השבועות הראשונים של ההריון עלולה להעלות את הסיכון למום מולד הנקרא מום של הצינור העצבי (neural tube defect) כגון שדרה שסועה – spina bifida (חוט שדרה פגום).

במידה והינך יכולה להכנס להריון בזמן נטילת דובאטו:

← **דברי עם הרופא שלך** ודוני איתו על הצורך בשימוש באמצעי מניעה, כגון קונדום או גלולות.

יש ליידע את הרופא באופן מיידי אם נכנסת להריון או אם את מתכננת להרות. הרופא שלך יבדוק את הטיפול שלך. אין להפסיק את נטילת דובאטו מבלי להתייעץ עם הרופא שלך, משום שזה עלול לפגוע בך ובעוברך.

...

**קיימים עדכונים נוספים.** למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן המעודכנים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:  
<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug> וניתן לקבלם מודפס על-ידי פניה לחברת גלקסוסמיתקליין: רח' בזל 25 פתח תקוה בטלפון: 03-9297100.

בברכה,

טניה רשקובן  
רוקחת ממונה