

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Oválné bikonvexní bílé potahované tablety o rozměru přibližně 18,5 x 9,5 mm s vyraženým „SV 137“ na jedné straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Dovato je indikován k léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg bez známé nebo suspektní rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo k lamivudinu (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii přípravkem Dovato má zahajovat lékař, který má zkušenosti s léčbou infekce HIV.

Dávkování

Dospělí a dospívající (od věku 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg).

Doporučená dávka přípravku Dovato u dospělých a dospívajících je jedna tableta o síle 50 mg/300 mg jednou denně.

Úprava dávky

V případě potřeby úpravy dávky vzhledem k lékovým interakcím (např. s rifampicinem, karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, třezalkou tečkovanou, etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem nebo tipranavirem/ritonavirem, viz body 4.4 a 4.5) je dostupný přípravek se samotným dolutegravirem. V těchto případech se lékař řídí souhrnem údajů o přípravku pro dolutegravir.

Zmeškaná dávka

Zapomene-li pacient užít dávku přípravku Dovato, má užít Dovato, jakmile je to možné za předpokladu, že další dávka není plánována během následujících 4 hodin. Je-li další dávka plánována během 4 hodin, pacient zmeškanou dávku vynechá a pokračuje v obvyklém dávkovacím schématu.

Starší pacienti

O užívání přípravku Dovato u pacientů starších 65 let jsou omezené údaje. Není nutná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Dovato se nedoporučuje podávat pacientům s clearance kreatininu < 30 ml/min (viz bod 5.2).

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Expozice lamivudinu se však významně zvyšuje u pacientů s clearance kreatininu < 50 ml/min (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre A nebo B) není nutná úprava dávkování. Pro pacienty s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre C) nejsou dostupné žádné údaje, proto se má u těchto pacientů Dovato používat s opatrností (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Dovato u dětí ve věku nižším než 12 let a u dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 40 kg nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání.

Dovato lze užívat s jídlem nebo nalačno (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Souběžné podávání s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, které jsou substráty transportéru organických kationtů (OCT) 2, mimo jiné včetně fampridinu (také známým jako dalfampridin; viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

U dolutegraviru byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které byly charakterizovány vyrážkou, konstitučními nálezy a někdy orgánovou dysfunkcí, včetně závažných jaterních reakcí. Jakmile se objeví známky nebo příznaky hypersenzitivních reakcí (zahrnující mimo jiné závažnou vyrážku nebo vyrážku doprovázenou vzestupem hodnot jaterních enzymů, horečku, celkovou malátnost, únavu, bolest svalů nebo kloubů, puchýře, orální léze, konjunktivitidu, otok obličeje, eozinofilii, angioedém), je nutno léčbu přípravkem Dovato či jiným podezřelým přípravkem okamžitě ukončit. Je nutno monitorovat klinický stav včetně hladin jaterních aminotransferáz a bilirubinu. Prodloužení ukončení léčby přípravkem Dovato či jinou podezřelou léčivou látkou po nástupu hypersenzitivity může vést k život ohrožujícím alergickým reakcím.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby se může vyskytnout vzestup tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Takové změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životního stylu. U lipidů a tělesné hmotnosti je v některých případech průkaz souvislosti s léčbou. Hladiny lipidů a glukózy v krvi se monitorují podle stávajících doporučení pro léčbu HIV. Porucha lipidů se má léčit odpovídajícím klinickým postupem.

Porucha jater

U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C a léčených kombinovanou antiretrovirovou léčbou je vyšší riziko závažných a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se řiďte také souhrny údajů o přípravku příslušných přípravků.

Dovato obsahuje lamivudin, který je účinný proti viru hepatitidy B. Dolutegravir takovou účinnost nemá. Monoterapie lamivudinem se většinou nepovažuje za adekvátní léčbu hepatitidy B, protože je

vysoké riziko vývoje rezistence k viru hepatitidy B. Používá-li se Dovato u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B, je tedy většinou nutné další antivirotikum. Postupujte podle léčebných doporučení.

Ukončí-li se u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B léčba přípravkem Dovato, doporučuje se periodické monitorování jak testů funkce jater, tak i markerů replikace HBV, protože vysazení lamivudinu může vést k akutní exacerbaci hepatitidy.

Pacienti s existující poruchou funkce jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, mají během kombinované antiretrovirové léčby zvýšenou frekvenci abnormalit funkce jater a mají být monitorováni podle standardních doporučení. Pokud se prokáže zhoršování funkce jater, je nutno zvážit přerušování nebo ukončení léčby.

Syndrom imunitní reaktivace

U pacientů infikovaných HIV se závažnou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se může objevit zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny a vést k závažnému klinickému stavu nebo zhoršení symptomů. Většinou byly takové reakce pozorovány během prvních několika týdnů nebo měsíců po zahájení CART. Relevantní příklady jsou *cytomegalovirová retinitida*, generalizované a/nebo lokální mykobakteriální infekce a pneumonie způsobená patogenem *Pneumocystis jirovecii* (často nazývaná PCP). Jakékoli symptomy zánětu je nutno vyhodnotit a je-li to nutné, zahájit léčbu. Ve stavu imunitní reaktivace byl hlášen také výskyt autoimunitních onemocnění (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida), doba do nástupu je však variabilnější a k těmto příhodám může dojít mnoho měsíců po zahájení léčby.

U některých pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C bylo na začátku léčby dolutegravirem pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů konzistentní se syndromem imunitní reaktivace. U současné infekce virem hepatitidy B a/nebo C se doporučuje monitorování jaterních funkcí (viz „Porucha jater“ výše v tomto bodě a také v bodě 4.8).

Mitochondriální dysfunkce po expozici *in utero*

Analoga nukleosidů a nukleotidů mohou ovlivnit mitochondriální funkci různým stupněm, což je nejzřetelnější u stavudinu, didanosinu a zidovudinu. Zde se objevila hlášení mitochondriální dysfunkce u HIV-negativních kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně nukleosidovým analogům; týkalo se to zejména režimů obsahujících zidovudin. Nejdůležitějšími hlášenými nežádoucími účinky byly hematologické poruchy (anemie, neutropenie) a metabolické poruchy (hyperlaktátemie a hyperlipasemie). Tyto reakce byly často přechodné. Vzácně byly hlášeny některé neurologické poruchy s pozdním nástupem (hypertonie, konvulze, abnormální chování). Zda jsou tyto neurologické poruchy přechodné nebo trvalé, není v současnosti známo. Tyto nálezy je třeba zohlednit u všech dětí exponovaných *in utero* nukleosidovým nebo nukleotidovým analogům, které vykazují závažné klinické nálezy neznámé etiologie, zejména neurologické nálezy. Tyto nálezy neovlivňují současná národní doporučení pro užívání antiretrovirové léčby u těhotných žen k prevenci vertikálního přenosu HIV.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, bisfosfonátů, konzumaci alkoholu, závažnou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici CART. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Oportunní infekce

Pacienty je nutné upozornit, že dolutegravir, lamivudin ani jiná antiretrovirová léčba infekci HIV nevyлéčí a že se u nich mohou vyvinout oportunní infekce a jiné komplikace infekce HIV. Pacienti

proto mají zůstat pod pečlivým klinickým dohledem lékařů se zkušenostmi s léčbou těchto nemocí spojených s infekcí HIV.

Podávání u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin

U pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min užívajících přípravek Dovato, může dojít k 1,6 až 3,3násobně vyšší expozici lamivudinu (AUC) než u pacientů s clearance kreatininu ≥ 50 ml/min. Nejsou k dispozici žádné bezpečnostní údaje z randomizovaných kontrolovaných studií porovnávajících přípravek Dovato s jednotlivými složkami u pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávali lamivudin v upravené dávce. V původních registračních studiích pro lamivudin v kombinaci se zidovudinem byly vyšší expozice lamivudinu spojeny s vyšší mírou hematologických toxicit (neutropenie a anémie), nicméně k přerušení léčby kvůli neutropenii nebo anémii došlo u < 1 % pacientů. Mohou se vyskytnout další nežádoucí reakce související s lamivudinem (jako jsou gastrointestinální a jaterní poruchy).

Pacienti s trvalou clearance kreatininu mezi 30 a 49 ml/min, kteří dostávají přípravek Dovato, mají být sledováni ohledně nežádoucích reakcí souvisejících s lamivudinem, zejména hematologických toxicit. Pokud se vyvine nová nebo zhorší stávající neutropenie nebo anémie, doporučuje se upravit dávku lamivudinu (podle souhrnu údajů o přípravku pro lamivudin), čehož nelze dosáhnout pomocí přípravku Dovato. Pokud je indikována úprava dávky lamivudinu, je třeba léčbu přípravkem Dovato ukončit a k nastavení léčebného režimu použít léčivé přípravky obsahující jednotlivé složky.

Lékové interakce

Doporučená dávka dolutegraviru při podávání s rifampicinem, karbamazepinem, oxkarbazepinem, fenytoinem, fenobarbitalem, třezalkou tečkovanou, etravirinem (bez potencovaných inhibitorů proteázy), efavirenzem, nevirapinem nebo tipranavirem/ritonavirem je 50 mg dvakrát denně (viz bod 4.5).

Dovato se nemá podávat s antacidy obsahujícími polyvalentní kationty. Antacida obsahující polyvalentní kationty se doporučuje užívat 2 hodiny po užití přípravku Dovato nebo 6 hodin před ním (viz bod 4.5).

Užívá-li se s jídlem, lze Dovato a doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat v tutéž dobu. Je-li přípravek Dovato užíván nalačno, doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík se doporučuje podávat 2 hodiny po užití přípravku Dovato nebo 6 hodin před ním (viz bod 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrace metforminu. Při zahájení nebo ukončování podávání přípravku Dovato spolu s metforminem je třeba zvážit úpravu dávky metforminu, aby se udržela kontrola glykemie (viz bod 4.5). Metformin se vylučuje ledvinami, proto je při současné léčbě přípravkem Dovato důležité monitorovat funkci ledvin. Tato kombinace může u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu stupně 3a, tj. 45 – 59 ml/min) zvýšit riziko laktátové acidózy, doporučuje se tedy opatrnost. Je nutno důsledně zvážit snížení dávky metforminu.

Kombinace přípravku Dovato s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Dovato se nemá užívat s jakýmkoli jiným léčivým přípravkem obsahujícím dolutegravir, lamivudin nebo emtricitabin s výjimkou případů, kde je nutná úprava dávky dolutegraviru kvůli lékovým interakcím (viz bod 4.5).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S přípravkem Dovato nebyly provedeny žádné studie interakcí. Dovato obsahuje dolutegravir a lamivudin, proto jakékoli interakce identifikované pro ně jednotlivě jsou relevantní pro Dovato. Mezi dolutegravirem a lamivudinem se neočekávají klinicky významné interakce.

Účinek jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku dolutegraviru a lamivudinu

Dolutegravir je eliminován zejména metabolismem zprostředkovaným uridindifosfátglukuronosyltransferázou (UGT1)1A1. Dolutegravir je také substrátem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoproteinu (P-gp) a proteinu rezistence ke karcinomu prsu (BCRP). Současné podávání přípravku Dovato s jinými léčivými přípravky, které inhibují UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, a/nebo P-gp, může zvýšit koncentraci dolutegraviru v plazmě. Léčivé přípravky, které indukují tyto enzymy nebo transportéry, mohou snížit koncentraci dolutegraviru v plazmě a snížit jeho terapeutický účinek.

Absorpce dolutegraviru je snižována některými kovovými kationty obsaženými v některých antacidech a potravinových doplňcích (viz tabulka 1).

Lamivudin je vylučován ledvinami. Aktivní renální sekrece lamivudinu do moči je zprostředkována OCT 2 a transportéry vylučování léčiv a toxinů (MATE1 a MATE2-K). Ukázalo se, že trimethoprim (inhibitor těchto transportérů) zvyšuje koncentraci lamivudinu v plazmě, výsledné zvýšení však nebylo klinicky významné (viz tabulka 1). Dolutegravir je inhibítozem OCT2 a MATE1, podle analýzy zkřížené studie však byly koncentrace lamivudinu podobné při současném podávání dolutegraviru i bez něj, což naznačuje, že dolutegravir nemá významný vliv na expozici lamivudinu *in vivo*. Lamivudin je také substrátem transportéru jaterního vstřebávání OCT1. Vzhledem k tomu, že eliminace játry má při clearance lamivudinu pouze malou roli, lékové interakce způsobené inhibicí OCT1 nemají pravděpodobně klinický význam.

Ačkoli je lamivudin substrátem BCRP a P-gp *in vitro*, vzhledem k jeho vysoké biologické dostupnosti (viz bod 5.2) podání inhibitorů těchto efluxních transportérů pravděpodobně nebude mít klinicky významný dopad na koncentrace lamivudinu.

Účinek dolutegraviru a lamivudinu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Dolutegravir neměl *in vivo* vliv na midazolam, test pro CYP3A4. Na základě *in vivo* a/nebo *in vitro* údajů se nečekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, jež jsou substráty důležitých enzymů nebo transportérů, jako např. CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (více informací viz bod 5.2).

Dolutegravir inhibuje *in vitro* renální transportér OCT2 a MATE1. *In vivo* byl u pacientů pozorován 10 – 14% pokles clearance kreatininu (sekreční frakce je závislá na transportu OCT2 a MATE-1). *In vivo* může dolutegravir zvyšovat koncentrace léčivých přípravků v plazmě, jejichž exkrece je závislá na OCT2 a/nebo MATE-1 (např. fampridinu [také známým jako dalfampridin], metformin) (viz tabulka 1 a bod 4.3).

In vitro inhiboval dolutegravir transportéry zpětného vstřebávání v ledvinách, transportéry organických aniontů (OAT)1 a OAT3. Na základě nedostatku účinku *in vivo* na farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je inhibice OAT1 *in vivo* nepravděpodobná. Inhibice OAT3 nebyla studována *in vivo*. Dolutegravir může zvyšovat koncentrace v plazmě léčivých přípravků, jejichž exkrece je závislá na OAT3.

In vitro byl lamivudin inhibítozem OCT1 a OCT2, klinický význam není znám.

Stanovené a teoretické interakce s vybranými antiretrovirovými a neantiretrovirovými léčivými přípravky jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka interakcí

Interakce mezi dolutegravirem, lamivudinem a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce 1 (zvýšení je označeno jako „↑“, snížení jako „↓“, beze změny jako „↔“, plocha pod křivkou koncentrace v čase jako „AUC“, maximální pozorovaná koncentrace jako „C_{max}“,

koncentrace na konci dávkovacího intervalu jako „C_τ“). Tabulka není úplným výčtem, je však reprezentativní pro studované skupiny.

Tabulka 1: Lékové interakce

Léčivé přípravky podle terapeutické oblasti	Interakce Změna geometrického průměru (%)	Doporučení týkající se současného podávání
Antiretrovirotika		
<i>Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy</i>		
Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirin ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy snižuje koncentrace dolutegraviru v plazmě. Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících etravirin bez potencovaných inhibitorů proteázy je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání etravirinu bez potencovaných inhibitorů proteázy (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Není nutná úprava dávky.
Darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Není nutná úprava dávky.
Efavirenz / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících efavirenz je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání efavirenzu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).

Nevirapin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, očekává se podobné snížení expozice jako u efavirenzu vzhledem k indukci)	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících nevirapin je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání nevirapinu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Rilpivirin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirin ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)</i>		
Tenofovir-disoproxil Emtricitabin, didanosin, stavudin, tenofovir-afafenamid, zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔ Interakce nebyly studovány	Při kombinaci přípravku Dovato s tenofovirem, didanosinem, stavudinem nebo zidovudinem není nutná úprava dávky. Dovato se nedoporučuje v kombinaci s přípravky obsahujícími emtricitabin, protože jak lamivudin (v přípravku Dovato) tak i emtricitabin jsou analoga cytidinu (tzn. riziko intracelulárních interakcí), (viz bod 4.4).
<i>Inhibitory proteázy</i>		
Atazanavir / dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibice enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Atazanavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Není nutná úprava dávky.

Tipranavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících tipranavir/ritonavir je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání tipranaviru/ritonaviru (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Fosamprenavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Kombinace fosamprenavir/ritonavir snižuje koncentrace dolutegraviru, na základě omezených údajů to však nevedlo ke snížení účinku ve studiích fáze III. Není nutná úprava dávky.
Lopinavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Není nutná úprava dávky.
Darunavir + ritonavir / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Jiná antivirotika		
Daklatasvir / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir nezměnil koncentraci dolutegraviru v plazmě klinicky významným způsobem. Dolutegravir nezměnil koncentraci daklatasviru v plazmě. Není nutná úprava dávky.
Ledipasvir / sofosbuvir / lamivudin (s abakavirem)	Lamivudin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Není nutná úprava dávky.
Sofosbuvir / velpatasvir / dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Není nutná úprava dávky.
Ribavirin	Interakce nebyla studována. Klinicky významná interakce není pravděpodobná.	Není nutná úprava dávky.

Antiinfektiva		
Trimethoprim / sulfamethoxazol (kotrimoxazol) / lamivudin (160 mg/800 mg jednou denně po 5 dní/300 mg jedna dávka)	Lamivudin: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazol: AUC ↔ (inhibice transportérů organických kationtů)	Není nutná úprava dávky.
Antituberkulóza		
Rifampicin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících rifampicin je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání rifampicinu (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Rifabutin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)	Není nutná úprava dávky.
Antiepileptika		
Karbamazepin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících tyto metabolické induktory je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání těchto metabolických induktorů (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Fenobarbital / dolutegravir Fenytoin / dolutegravir Oxkarbazepin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, očekává se snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice jako u karbamazepinu).	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících tyto metabolické induktory je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání těchto metabolických induktorů (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).
Antihistaminika (antagonisté histaminových H2 receptorů)		
Ranitidin	Interakce nebyly studovány. Klinicky významná interakce není pravděpodobná.	Není nutná úprava dávky.

Cimetidin	Interakce nebyly studovány. Klinicky významná interakce není pravděpodobná.	Není nutná úprava dávky.
Cytostatika		
Kladribin / lamivudin	Interakce nebyly studovány. <i>In vitro</i> lamivudin inhibuje intracelulární fosforylaci kladribinu, což vede k potenciálnímu riziku ztráty účinnosti kladribinu v případě kombinace v klinickém použití. Některé klinické nálezy také naznačují možnou interakci mezi lamivudinem a kladribinem.	Současné podávání přípravku Dovato s kladribinem se nedoporučuje (viz bod 4.4).
Varia		
<i>Sorbitol</i>		
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudin	Jednorázová dávka perorálního roztoku lamivudinu 300 mg. Lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Vyvarovat se chronického podávání přípravku Dovato s léčivými přípravky obsahujícími sorbitol nebo jiné osmoticky působící polyalkoholy nebo monosacharidové alkoholy (např. xylitol, mannitol, laktitol, maltitol), je-li to možné. Zvážit častější monitorování virové nálože HIV-1, nelze-li se současnému podávání vyhnout.
<i>Blokátor draslikových kanálů</i>		
Fampridin (také známý jako dalfampridin)/dolutegravir	Fampridin ↑	Souběžné podávání dolutegraviru může způsobit záchvaty křečí v důsledku zvýšené plazmatické koncentrace fampridinu cestou inhibice transportéru OCT2; souběžné podávání nebylo studováno. Souběžné podávání fampridinu s přípravkem Dovato je kontraindikováno (viz bod 4.3).
<i>Antacida a doplňky stravy</i>		
Antacida obsahující hořčík/hliník / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	Antacida obsahující hořčík/hliník je třeba užívat s dostatečným časovým odstupem od podání přípravku Dovato (minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před ním).
Doplňky vápníku / dolutegravir (užívané nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	- Je-li užito s jídlem, lze Dovato a doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík užívat v tutéž dobu. - Je-li přípravek Dovato podáván nalačno, tyto doplňky je třeba užívat

Doplňky železa / dolutegravir (užívané nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	minimálně 2 hodiny po podání nebo 6 hodin před podáním přípravku Dovato. Stanovené snížené expozice dolutegraviru byly pozorovány při užívání dolutegraviru a těchto doplňků nalačno. Při stavu sytosti byly změny expozice po užití společně s doplňkem vápníku nebo železa modifikovány vlivem potravy, což vedlo k expozici podobné jako při podání dolutegraviru nalačno.
Multivitaminy (obsahující vápník, železo a hořčík) / dolutegravir (užívané nalačno)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexní vazba na polyvalentní ionty)	
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Není nutná úprava dávky.
<i>Kortikosteroidy</i>		
Prednison / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Není nutná úprava dávky.
<i>Antidiabetika</i>		
Metformin / dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Jde-li o současné podávání s dolutegravirem 50 mg jednou denně: Metformin AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Jde-li o současné podávání s dolutegravirem 50 mg dvakrát denně: Metformin AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Při zahajování a ukončování současného podávání přípravku Dovato s metforminem je nutno zvážit úpravu dávky metforminu, aby se zajistila kontrola glykemie. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin je při současném podávání s přípravkem Dovato nutno zvážit úpravu dávky metforminu vzhledem k možnosti zvýšeného rizika laktátové acidózy kvůli zvýšení koncentrace metforminu (viz bod 4.4).
<i>Rostlinné přípravky</i>		
Třezalka tečkovaná / dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nebylo studováno, očekává se snížení vzhledem k indukci enzymů UGT1A1 a CYP3A, očekává se podobné snížení expozice, jako bylo pozorováno u karbamazepinu).	Doporučená dávka dolutegraviru u pacientů užívajících třezalku tečkovanou je 50 mg dvakrát denně. Vzhledem k tomu, že Dovato je tableta s fixní dávkou, je nutno podat dalších 50 mg dolutegraviru přibližně 12 hodin po podání přípravku Dovato, aby se udržel účinek během současného podání třezalky tečkované (pro tuto úpravu dávky je k dispozici samostatná léková forma dolutegraviru, viz bod 4.2).

<i>Perorální antikoncepce</i>		
Ethinylestradiol (EE) a norgestromin (NGMN) / dolutegravir	Vliv dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Vliv dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir nemá farmakodynamický účinek na luteinizační hormon (LH), folikuly stimulující hormon (FSH) a progesteron. Při současném podávání s přípravkem Dovato není nutná úprava dávky perorální antikoncepce.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Přípravek Dovato lze použít během těhotenství, je-li to klinicky nutné.

Údaje získané z velkého souboru těhotných žen (více než 1 000 exponovaných žen) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatální toxicitu spojenou s dolutegravirem. Velké množství údajů o těhotných ženách (více než 1 000 exponovaných výsledků) nenaznačují žádnou malformační ani fetoneonatální toxicitu spojenou s lamivudinem.

Z použití této dvojkombinace v těhotenství neexistuje žádné nebo existuje jen omezené množství dat (méně než 300 exponovaných žen).

Bezpečnost a účinnost dvojkombinace dolutegravir + lamivudin nebyly v těhotenství studovány.

Dvě velké sledovací studie výsledků porodů (více než 14 000 výsledků těhotenství) v Botswaně (Tsepamo) a Eswatini a další zdroje nenaznačují zvýšené riziko defektů neurální trubice po expozici dolutegravirem.

Incidence defektů neurální trubice u běžné populace se pohybuje v rozmezí 0,5-1 případ na 1 000 živě narozených dětí (0,05–0,1 %).

Údaje ze studie Tsepamo nevykazují žádný významný rozdíl v prevalenci defektů neurální trubice (0,11 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 9 400 expozic) ve srovnání s těmi, které dostávaly antiretrovirovou léčbu bez dolutegraviru při početí (0,11 %), nebo ve srovnání se ženami neinfikovanými virem HIV (0,07 %).

Údaje ze studie Eswatini ukazují stejnou prevalenci defektů neurální trubice (0,08 %) u dětí, jejichž matky při početí užívaly dolutegravir (více než 4 800 expozic), jako měly děti žen neinfikovaných virem HIV (0,08 %).

Údaje analyzovaná z antiretrovirového registru těhotných (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*) u více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru dolutegravirem a více než 1 000 těhotných žen léčených v prvním trimestru lamivudinem nenaznačují zvýšené riziko výskytu závažných vrozených vad při léčbě dolutegravirem nebo lamivudinem ve srovnání se základní mírou výskytu nebo u žen infikovaných virem HIV. Neexistuje žádné nebo existuje jen omezené množství údajů v APR (méně než 300 expozic v těhotenství) o použití dvojkombinace dolutegraviru + lamivudinu u těhotných žen.

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat nebyly zjištěny žádné nežádoucí výsledky vývoje ani defekty neurální trubice (viz bod 5.3).

Dolutegravir prostupuje lidskou placentou. U těhotných žen infikovaných HIV byl medián koncentrace dolutegraviru v pupečníku plodu přibližně 1,3krát vyšší než periferní plazmatická koncentrace u matky.

Informace o vlivu dolutegraviru na novorozence jsou nedostatečné.

Studie na zvířatech s lamivudinem prokázaly zvýšení časných embryonálních úmrtí u králíků, nikoli však u potkanů (viz bod 5.3).

Studie na zvířatech ukázaly, že lamivudin může inhibovat buněčnou replikaci DNA (viz bod 5.3). Klinický význam těchto nálezů není znám.

Mitochondriální dysfunkce

Prokázalo se, že analoga nukleosidů a nukleotidů *in vitro* a *in vivo* vyvolávají různý stupeň mitochondriálního poškození. Existují hlášení mitochondriální dysfunkce u HIV-negativních kojenců vystavených *in utero* a/nebo postnatálně nukleosidovým analogům (viz bod 4.4).

Kojení

Dolutegravir se vylučuje v malém množství do mateřského mléka (prokázaný medián poměru mezi koncentrací dolutegraviru v mateřském mléce a v plazmě matky byl 0,033). K dispozici nejsou dostatečné informace o účincích dolutegraviru u novorozenců/kojených dětí.

Na základě více než 200 párů matka/dítě léčených proti HIV jsou koncentrace lamivudinu v séru u kojených dětí matek léčených proti HIV velmi nízké (< 4 % koncentrací v mateřském séru) a progresivně se snižují na nedetekovatelné hladiny, když kojené dítě dosáhne věku 24 týdnů. Nejsou dostupné žádné údaje o bezpečnosti lamivudinu podávaného kojencům mladším než 3 měsíce.

Aby se zamezilo přenosu viru HIV, doporučuje se ženám infikovaným virem HIV, aby své děti nekojily.

Fertilita

O účincích dolutegraviru nebo lamivudinu na mužskou nebo ženskou fertilitu nejsou dostupné žádné údaje. Studie na zvířatech neukazují na klinicky relevantní účinek na mužskou nebo ženskou fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Dovato nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být informováni, že při léčbě dolutegravirem byly hlášeny závratě a somnolence. Při posuzování pacientovy schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje je nutno vzít v úvahu pacientův klinický stav a profil nežádoucích účinků přípravku Dovato.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolest hlavy (3 %), průjem (2 %), nauzea (2 %) a insomnie (2 %).

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem u dolutegraviru byla hypersenzitivní reakce, která zahrnovala vyrážku a závažné postižení jater (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky v tabulce

Nežádoucí účinky z klinických studií a postmarketingových zkušeností jsou uvedeny v tabulce 2 podle orgánových systémů, orgánových tříd a frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Souhrn nežádoucích účinků přípravku Dovato na základě klinické studie a postmarketingové zkušenosti s přípravkem Dovato a jeho jednotlivými složkami

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy krve a lymfatického systému:</i>	
Méně časté:	neutropenie, anemie, trombocytopenie
Velmi vzácné:	čistá aplazie červené krevní řady
<i>Poruchy imunitního systému:</i>	
Méně časté:	hypersenzitivita (viz bod 4.4), syndrom imunitní reaktivace (viz bod 4.4)
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>	
Velmi vzácné:	laktátová acidóza
<i>Psychiatrické poruchy:</i>	
Časté:	deprese, úzkost, insomnie, abnormální sny
Méně časté:	sebevražedné myšlenky*, sebevražedné pokusy*, panická ataka *zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění
Vzácné:	dokonaná sebevražda* *zejména u pacientů s anamnézou deprese nebo psychiatrického onemocnění
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté:	bolest hlavy
Časté:	závratě, somnolence
Velmi vzácné:	periferní neuropatie, parestezie
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>	
Velmi časté:	nauzea, průjem
Časté:	zvracení, flatulence, bolest břicha/diskomfort
Vzácné:	pankreatitida
<i>Poruchy jater a žlučových cest:</i>	
Časté:	zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a/nebo aspartátaminotransferázy (AST)
Méně časté:	hepatitida
Vzácné:	akutní selhání jater ¹ , zvýšení hladiny bilirubinu ²
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté:	vyrážka, pruritus, alopecie
Vzácné:	angioedém
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>	
Časté:	artralgie, onemocnění svalů (včetně myalgie)
Vzácné:	rhabdomyolýza
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Časté:	únava
<i>Výšetření:</i>	
Časté:	zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy (CPK), zvýšení tělesné hmotnosti
Vzácné:	zvýšení hladiny amylázy

¹ Tento nežádoucí účinek byl identifikován při pozorování po uvedení na trh u dolutegraviru v kombinaci s jinými ARV. Kategorie frekvence jako vzácné byla určena na základě hlášení po uvedení na trh.

² v kombinaci se zvýšením hladin aminotransferáz

Popis vybraných nežádoucích účinků

Laboratorní abnormality

Dolutegravir byl spojen se zvýšením hladiny sérového kreatininu, které se vyskytlo v prvním týdnu léčby při podávání s jinými antiretrovirovými. Zvýšení hladiny sérového kreatininu se vyskytovalo během prvních čtyř týdnů léčby dolutegravirem plus lamivudinem a přetrvávalo po 48 týdnů. Podle souhrnu studií GEMINI byla průměrná změna od výchozí hodnoty 10,3 μmol/l (rozmezí: -36,3 μmol/l až 55,7 μmol/l) pozorována po 48 týdnech léčby. Tyto změny jsou spojeny s inhibičním účinkem dolutegraviru na renální tubulární transportéry kreatininu. Změny nejsou považovány za klinicky relevantní a nevyvolávají změnu glomerulární filtrace.

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

Do studií fáze III se samotným dolutegravirem bylo umožněno vstoupit pacientům s infekcí virem hepatitidy B a/nebo C, pokud jaterní testy na počátku nepřesáhly 5násobek horní hranice normálu (ULN). Celkově byl bezpečnostní profil u pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a/nebo C podobný profilu pozorovanému u pacientů bez infekce virem hepatitidy B a/nebo C, i když podíly abnormalit AST a ALT byly vyšší v podskupině se současnou infekcí virem hepatitidy B a/nebo C ve všech léčených skupinách. Zvýšení hodnot jaterních testů konzistentní se syndromem imunitní reaktivity bylo pozorováno u některých jedinců s infekcí virem hepatitidy B a/nebo C na počátku léčby dolutegravirem, zejména u těch, kde byla ukončena léčba infekce virem hepatitidy B (viz bod 4.4).

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby se mohou zvyšovat tělesná hmotnost, hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Osteonekróza

Byly hlášeny případy osteonekrózy zejména u pacientů s celkově uznávanými rizikovými faktory, pokročilým onemocněním HIV nebo po dlouhodobé expozici CART. Frekvence není známa (viz bod 4.4).

Syndrom imunitní reaktivity

U pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí v době zahájení kombinované antiretrovirové léčby (CART) se mohou vyskytnout zánětlivé reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní infekce. Byla také hlášena autoimunitní onemocnění (jako Gravesova choroba a autoimunitní hepatitida); doba do nástupu je však variabilní a tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Neexistují klinické údaje ze studií o účinku přípravku Dovato u pediatrické populace. Jednotlivé složky byly sledovány u dospívajících (12 až 17 let).

Na základě dostupných omezených údajů pro samostatný dolutegravir nebo lamivudin použitý v kombinaci s jinými antiretrovirovými k léčbě dospívajících (12 až 17 let) nebyly pozorovány jiné nežádoucí účinky než ty, které byly pozorovány u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Po akutním předávkování dolutegravirem nebo lamivudinem nebyly identifikovány specifické symptomy kromě symptomů uvedených jako nežádoucí účinky.

Neexistuje specifická léčba předávkování přípravkem Dovato. Dojde-li k předávkování, je nutno nasadit podpůrnou léčbu a pacienta dle potřeby monitorovat. Vzhledem k tomu, že lamivudin je dialyzovatelný, lze k léčbě předávkování použít kontinuální hemodialýzu, i když to nebylo studováno. Vzhledem k tomu, že se dolutegravir vysoce váže na bílkoviny v plazmě, není pravděpodobné, že by byl významně odstraněn dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotika pro systémovou aplikaci, antivirotika k léčbě infekce HIV, kombinace, ATC kód: J05AR25

Mechanismus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferových postupů integrace retroviróvé deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV.

Lamivudin, prostřednictvím svého aktivního metabolitu 5'-trifosfátu (TP) (analogu cytidinu), inhibuje reverzní transkriptázu HIV-1 a HIV-2 inkorporací monofosfátové formy do řetězce virové DNA, což vede k ukončení řetězce. Lamivudin-trifosfát vykazuje významně nižší afinitu k hostitelským DNA polymerázám.

Farmakodynamické účinky

Antivirová účinnost v buněčných kulturách

Ukázalo se, že dolutegravir a lamivudin inhibují replikaci laboratorních kmenů a klinických izolátů HIV u mnoha typů buněk, včetně transformovaných T buněčných linií, linií odvozených od monocytů/makrofágů a primárních kultur aktivovaných mononukleárních buněk periferní krve (PMBC) a monocytů/makrofágů. Koncentrace léčivé látky nutné k 50% virové replikaci (IC_{50} – polovina maximální inhibiční koncentrace) se lišila podle viru a typu hostitelských buněk.

IC_{50} pro dolutegravir proti různým laboratorním kmenům byla 0,5 nmol za použití PBMC; za použití MT-4 buněk byla v rozmezí 0,7–2 nmol. Podobné IC_{50} byly pozorovány u klinických izolátů bez velkého rozdílu mezi subtypy; v panelu 24 izolátů HIV-1 subtypů A, B, C, D, E, F a G a skupiny O byla průměrná hodnota IC_{50} 0,2 nmol (rozmezí 0,02–2,14). Průměrná IC_{50} u 3 HIV-2 izolátů byla 0,18 nmol (rozmezí 0,09–0,61).

Medián hodnot nebo průměrné hodnoty IC_{50} pro lamivudin proti laboratorním kmenům HIV-1 byly v rozmezí 0,007 až 2,3 μ mol. Průměrné IC_{50} lamivudinu proti laboratorním kmenům HIV-2 (LAV2 a EHO) byly v rozmezí 0,16 až 0,51 μ mol. Průměrné hodnoty IC_{50} pro lamivudin proti subtypům HIV-1 (A-G) byly v rozmezí 0,001 až 0,170 μ mol, proti skupině O od 0,030 do 0,160 μ mol a proti izolátům HIV-2 od 0,002 do 0,120 μ mol v mononukleárních buňkách periferní krve.

Izoláty HIV-1 (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; a subtyp C nebo CRF_AC, n=13) od 37 neléčených pacientů z Afriky a Asie byly citlivé k lamivudinu (násobná změna IC_{50} < 3,0). Izoláty skupiny O od dosud neléčených pacientů testovaných na účinnost lamivudinu byly vysoce citlivé.

Účinky lidského séra

Ve 100% lidském séru byla průměrná změna aktivity dolutegraviru 75násobná, což vedlo k hodnotě IC_{90} upravené pro bílkoviny 0,064 $\mu\text{g/ml}$. Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v celé terapeutické šíři a vykazuje nízkou vazbu na bílkoviny plazmy (méně než 36 %).

Rezistence

Přípravek Dovato je indikován při nepřítomnosti dokumentované rezistence ke třídě inhibitorů integrázy a k lamivudinu nebo bez podezření na ně (viz bod 4.1). Informace o rezistenci *in vitro* a zkřížené rezistenci k jiným látkám ze třídy integrázy a NRTI jsou k dispozici v souhrnech údajů o přípravku pro dolutegravir a lamivudin.

U žádného z dvanácti jedinců ve skupině léčené dolutegravirem plus lamivudinem, ani u devíti jedinců ve skupině léčené dolutegravirem plus fixní kombinací tenofovir-disoproxil/emtricitabin, kteří splnili vylučovací virologická kritéria do 144. týdne studií GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543), se neobjevila rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo třídě NRTI vzniklá při léčbě.

U dříve neléčených pacientů dostávajících dolutegravir + 2 NRTI ve studiích fáze IIB a fáze III nebyl pozorován vývoj rezistence ke třídě inhibitorů integrázy nebo ke třídě NRTI (n=1 118, sledování 48-96 týdnů).

Účinky na EKG

U dolutegraviru nebyly pozorovány žádné relevantní účinky na QTc interval u dávek přesahujících klinickou dávku přibližně trojnásobně. S lamivudinem nebyla podobná studie provedena.

Klinická účinnost a bezpečnost

Jedinci dosud neléčení antiretrovirotiky

Účinnost přípravku Dovato je odvozena z údajů ze 2 identických 148týdenních randomizovaných dvojité zaslepených multicentrických neinferiorních s paralelními skupinami, kontrolovaných studií fáze III GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543). V těchto studiích dostávalo léčbu celkem 1 433 dříve neléčených dospělých pacientů infikovaných HIV-1. Jedinci byli zahrnuti po screeningu HIV-1 RNA v plazmě 1 000 kopií/ml až $\leq 500\,000$ kopií/ml. Jedinci byli randomizováni do dvou léčebných režimů, dolutegravir 50 mg plus lamivudin 300 mg jednou denně nebo dolutegravir 50 mg plus tenofovir-disoproxil/emtricitabin 245/200 mg jednou denně. Primárním parametrem účinnosti pro studie GEMINI byl podíl jedinců s HIV-1 RNA v plazmě < 50 kopií/ml ve 48. týdnu (Snapshot algoritmus pro ITT-E populaci). Dvojité zaslepená léčba pokračovala až do 96. týdne s následující otevřenou léčbou až do 148. týdne.

Podle souhrnné analýzy byl na počátku léčby medián věku 33 let, 15 % bylo žen, 69 % bylo bělochů, 9 % bylo ve stádiu 3 CDC (AIDS), 20 % mělo HIV-1 RNA $> 100\,000$ kopií/ml, 8 % mělo počet CD4+ buněk nižší než 200 buněk na mm^3 ; tyto charakteristiky byly podobné mezi studii i rameny léčby.

Dle primární analýzy ve 48. týdnu byly ve studiích GEMINI-1 a GEMINI-2 dolutegravir plus lamivudin neinferiorní k fixní kombinaci dolutegravir plus tenofovir-disoproxil/emtricitabin. To bylo odvozeno ze souhrnné analýzy, viz tabulka 3.

Tabulka 3 Virologické výstupy z randomizované studie GEMINI ve 48. týdnu (Snapshot algoritmus)

	GEMINI-1 a GEMINI-2 souhrnné údaje*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA < 50 kopií/ml	91 %	93 %
Rozdíl v léčbě† (95% interval spolehlivosti)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Bez virologické odpovědi	3 %	2 %
<u>Důvody</u>		
Údaje v okně a ≥ 50 kopií/ml	1 %	< 1 %
Ukončeno kvůli nedostatku účinnosti	< 1 %	< 1 %
Ukončeno z jiných příčin a ≥ 50 kopií/ml	< 1 %	< 1 %
Změna ART	< 1 %	< 1 %
Bez virologických údajů ve 48. týdnu	6 %	5 %
<u>Důvody</u>		
Ukončení studie kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	1 %	2 %
Ukončení studie z jiných příčin	4 %	3 %
Chybějící údaje při kontrole, ale stále ve studii	< 1 %	0 %
HIV-1 RNA <50 kopií/ml podle počátečních kovariant		
	n/N (%)	n/N (%)
Počáteční virová nálož v plazmě (kopie/ml)		
≤ 100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
> 100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
Počáteční CD4+ (buněk/mm³)		
≤ 200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
> 200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
HIV-1 subtyp		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Další	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Pohlaví		
Muži	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Ženy	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
Rasa		
Běloši	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afroameričané/pacienti afrického původu/ostatní	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

* Výsledky souhrnné analýzy jsou v souladu s výsledky individuálních studií, kde bylo dosaženo primárního cíle (rozdíl v podílu < 50 kopií/ml HIV-1 RNA v plazmě ve 48. týdnu podle Snapshot algoritmu pro dolutegravir plus lamivudin oproti dolutegraviru plus fixní kombinaci tenofovir-disoproxil/emtricitabin). Upravený rozdíl byl -2,6 (95% CI: -6,7; 1,5) pro GEMINI-1 a 0,7 (95% CI: -4,3; 2,9) pro GEMINI-2 s předem specifikovaným neinferiorním limitem 10 %.

† Na základě CMH-stratifikované analýzy upravené pro následné počáteční stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě (≤ 100 000 kopií/ml vs. > 100 000 kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm³ vs. > 200 buněk/mm³). Souhrnná analýza také stratifikovaná podle studie. Posuzováno s použitím neinferiorního limitu 10 %.

N = počet jedinců v každé léčebné skupině

V 96. a 144. týdnu studií GEMINI byla dolní hranice 95% intervalu spolehlivosti upraveného léčebného rozdílu podílu subjektů s HIV-1 RNA <50 kopií/ml (Snapshot) vyšší než rozpětí neinferiority -10%, pro individuální studie a souhrnnou analýzu, viz tabulka 4.

Tabulka 4 Virologické výstupy z randomizované studie GEMINI v 96. a 144. týdnu (Snapshot algoritmus)

	GEMINI-1 a GEMINI-2 souhrnné údaje *			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96. týden		144. týden	
HIV-1 RNA <50 kopií/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Rozdíl v léčbě † (95% interval spolehlivosti)	-3,4 % (-6,7, 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Bez virologické odpovědi	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Důvody</u>				
Údaje v okně, ≥ 50 kopií/ml	< 1 %	<1 %	< 1 %	< 1 %
Ukončeno kvůli nedostatku účinnosti	1 %	<1 %	1 %	< 1 %
Ukončeno z jiných příčin, ≥ 50 kopií/ml	< 1 %	<1 %	< 1 %	2 %
Změna ART	< 1 %	<1 %	< 1 %	< 1 %
Bez virologických údajů v 96./144. týdnu	11 %	9 %	15%	14 %
<u>Důvody</u>				
Ukončení studie kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	3 %	3 %	4 %	4 %
Ukončení studie z jiných příčin				
Ztráta následného sledování	8 %	5 %	11 %	9 %
Odvolání souhlasu	3 %	1 %	3 %	3 %
Odchyly od protokolu	3 %	2 %	4 %	3 %
Rozhodnutí lékařů	1 %	1 %	2 %	1 %
Chybějící údaje při kontrole, ale stále ve studii	1 %	< 1 %	2 %	1 %
	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

* Výsledky souhrnné analýzy jsou v souladu s výsledky individuálních studií.

† Na základě CMH stratifikované analýzy upravené pro následné počáteční stratifikační faktory: HIV-1 RNA v plazmě ($\leq 100\,000$ kopií/ml vs. $> 100\,000$ kopií/ml) a počet CD4+ buněk (≤ 200 buněk/mm³ vs. > 200 buněk/mm³). Souhrnná analýza také stratifikovaná podle studie. Posuzováno s použitím neinferiorního limitu 10 %.

N = počet jedinců v každé léčebné skupině

Ve 144. týdnu bylo průměrné zvýšení počtu CD4+ T-buněk na 302 buněk/mm³ v rameni dolutegravir plus lamivudin a na 300 buněk/mm³ v rameni dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin.

Virologicky suprimovaní jedinci

Účinnost dolutegraviru/lamivudinu u virologicky suprimovaných subjektů je podpořena daty z randomizované, otevřené klinické studie (TANGO [204862]). Do studie bylo zařazeno celkem 741 dospělých HIV-1 infikovaných subjektů, bez jakéhokoli důkazu o rezistenci na NRTI nebo ke třídě inhibitorů integrázy (INSTI), kteří byli virologicky suprimováni a léčeni stabilním režimem obsahujícím tenofovir-alafenamid (TBR). Subjekty byly randomizovány v poměru 1:1 a dostávaly fixní kombinaci dolutegravir/lamivudin nebo pokračovaly v TBR po dobu až 200 týdnů. Randomizace byla stratifikována dle výchozích agens (inhibitor proteázy [PI], INSTI nebo nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy [NNRTI]). Primárním cílovým parametrem účinnosti byl podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ≥ 50 kopií/ml (bez virologické odpovědi) ve 48. týdnu podle FDA Snapshot kategorie (upraveno pro randomizační stratifikační faktor).

Na počátku studie byl medián věku subjektů 39 let, 8 % bylo žen a 21 % nebyli běloši, 5 % bylo ve stádiu CDC třídy C (AIDS) a 98 % subjektů mělo výchozí počet CD4+ buněk ≥ 200 buněk/mm³; tyto charakteristiky byly podobné mezi léčebnými rameny. Subjekty byly v mediánu přibližně 3 roky na ART před započítáním studie, převážně na TBR založeném na INSTI (přibližně 80 %), zejména na režimu s elvitegravirem/kobicistatem.

V primární analýze ve 48. týdnu byl režim dolutegravir/lamivudin neinferiorní k TBR, přičemž u <1 % subjektů v obou ramenech dochází k virologickému selhání (HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml) (tabulka 5).

Tabulka 5 Virologické výstupy z randomizované studie TANGO ve 48. týdnu (Snapshot algoritmus)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 kopií/ml*	93%	93%
Bez virologické odpovědi (≥ 50 kopií/ml)**	<1%	<1%
Rozdíl v léčbě[†] (95% interval spolehlivosti)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
Bez virologické odpovědi - důvody:		
Údaje v okně a ≥ 50 kopií/ml	0%	0%
Ukončeno kvůli nedostatku účinnosti	0%	<1%
Ukončeno z jiných příčin a ≥ 50 kopií/ml	<1%	0%
Změna ART	0%	0%
Bez virologických údajů ve 48. týdnu	7%	6%
Důvody		
Ukončení studie kvůli nežádoucímu účinku nebo úmrtí	3%	<1%
Ukončení studie z jiných příčin	3%	6%
Chybějící údaje při kontrole, ale stále ve studii	0%	<1%

*Na základě 8% neinferiorního limitu je ve 48. týdnu DTG/3TC neinferiorní k TBR dle sekundární analýzy (podíl subjektů, které dosáhly HIV-1 RNA v plazmě <50 kopií/ml).

**Na základě 4% neinferiorního limitu je ve 48. týdnu DTG/3TC neinferiorní k TBR dle primární analýzy (podíl subjektů s HIV-1 RNA v plazmě ≥ 50 kopií/ml).

[†]Na základě CMH-stratifikované analýzy upravené pro výchozí třídu třetího agens (PI, NNRTI, INSTI).

N = počet subjektů v každé léčebné skupině; TBR = léčebný režim obsahující tenofovir-alafenamid.

Výsledky léčby mezi léčebnými rameny v týdnu 48. byly podobné napříč stratifikačním faktoru, výchozí třídy třetího agens režimu a napříč podskupinami podle věku, pohlaví, rasy, výchozího počtu buněk CD4+, stadia onemocnění CDC HIV a zemím. Medián změny z výchozího počtu CD4+ v týdnu 48. byl 22,5 buněk na mm³ u subjektů, které přešly na dolutegravir/lamivudin a 11,0 buněk na mm³ u subjektů, které zůstaly na TBR.

V 96. týdnu studie TANGO byl podíl subjektů s HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml (Snapshot) 0,3 % v rameni dolutegravir plus lamivudin a 1,1 % v rameni s TBR. Na základě 4% neinferiorního rozmezí zůstal dolutegravir plus lamivudin neinferiorní k TBR, protože horní hranice 95% CI upraveného léčebného rozdílu (-2,0 %; 0,4 %) byla nižší než 4 % pro ITT-E populaci.

Medián změny oproti výchozí hodnotě v počtu CD4+ T-buněk v 96. týdnu byl 61 buněk/mm³ ve skupině dolutegravir plus lamivudin a 45 buněk/mm³ v rameni s režimem založeným na tenofovir-alafenamidu (TBR).

V 144. týdnu byl podíl subjektů s HIV-1 RNA ≥ 50 kopií/ml (Snapshot) 0,3 % v rameni dolutegravir plus lamivudin a 1,3 % v rameni s TBR. Na základě 4% neinferiorního rozmezí zůstal dolutegravir plus lamivudin neinferiorní k TBR, protože horní hranice 95% CI upraveného léčebného rozdílu (-2,4 %; 0,2 %) byla nižší než 4 % pro ITT-E populaci.

Medián změny oproti výchozí hodnotě v počtu CD4+ T-buněk v 144. týdnu byl 36 buněk/mm³ ve skupině dolutegravir plus lamivudin a 35 buněk/mm³ v rameni s režimem založeným na tenofovir-alafenamidu (TBR).

Pediatrická populace

Účinnost přípravku Dovato nebo duální kombinace dolutegraviru a lamivudinu (jako jednotlivých složek) nebyla u dětí a dospívajících studována.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Dovato u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě infekce HIV.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Při podávání nalačno bylo při srovnání přípravku Dovato s dolutegravirem 50 mg podaným společně s lamivudinem 300 mg dosaženo pro dolutegravir bioekvivalence ve smyslu C_{max} . AUC_{0-t} dolutegraviru byla o 16 % vyšší pro Dovato než u dolutegraviru 50 mg podaného společně s lamivudinem 300 mg. Toto zvýšení není považováno za klinicky významné.

Při podávání nalačno bylo při srovnání přípravku Dovato s lamivudinem 300 mg podaným společně s dolutegravirem 50 mg dosaženo pro lamivudin bioekvivalence ve smyslu C_{max} . C_{max} lamivudinu byla pro Dovato o 32 % vyšší než u lamivudinu 300 mg podaného společně s dolutegravirem 50 mg. Vyšší C_{max} lamivudinu není považována za klinicky relevantní.

Absorpce

Dolutegravir a lamivudin se po perorálním podání rychle absorbují. Absolutní biologická dostupnost dolutegraviru nebyla stanovena. Absolutní biologická dostupnost perorálně podaného lamivudinu u dospělých je přibližně 80-85 %. U přípravku Dovato je medián doby do dosažení maximální koncentrace v plazmě (t_{max}) při podání nalačno 2,5 hodiny pro dolutegravir a 1,0 hodina pro lamivudin.

Expozice dolutegraviru byla mezi zdravými jedinci a jedinci infikovanými HIV-1 většinou podobná. U jedinců infikovaných HIV-1 byly po podání 50 mg dolutegraviru jednou denně farmakokinetické parametry v rovnovážném stavu [geometrický průměr (%CV)] založené na analýze farmakokinetiky v populaci $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) mg/ml a $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po opakovaném perorálním podávání 300 mg lamivudinu jednou denně po dobu sedmi dní je průměrná (CV) C_{max} v rovnovážném stavu 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a průměrná (CV) $AUC_{(0-24)}$ 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %).

Podání jedné tablety přípravku Dovato s vysoce tučnou potravou zvýšilo $AUC_{(0-24)}$ a C_{max} dolutegraviru o 33 %, resp. 21 %, a snížilo C_{max} lamivudinu o 30 % ve srovnání s podáním nalačno. $AUC_{(0-\infty)}$ lamivudinu nebyla vysoce tučnou potravou změněna. Tyto změny nejsou klinicky významné. Dovato lze podávat s jídlem nebo nalačno.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem dolutegraviru (V_d/F) je 17 – 20 l. Studie s intravenózně podávaným lamivudinem ukázaly, že zdánlivý distribuční objem je 1,3 l/kg.

Dolutegravir se podle *in vitro* údajů vysoce váže (> 99 %) na bílkoviny v lidské plazmě. Vazba dolutegraviru na bílkoviny v plazmě je nezávislá na koncentraci dolutegraviru. Podíly koncentrace celkové radioaktivity v plné krvi a plazmě spojené s léčivem byly mezi 0,441 až 0,535, což ukazuje na minimální spojení radioaktivity s krevními komponentami. Volná frakce dolutegraviru v plazmě se zvyšuje při nízkých hladinách sérového albuminu (< 35 g/l), jak bylo pozorováno u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater. Lamivudin vykazuje lineární farmakokinetiku v celém terapeutickém rozmezí a *in vitro* ukazuje nízkou vazbu na bílkoviny plazmy (< 16 %-36 % na sérový albumin).

Dolutegravir a lamivudin jsou přítomny v mozkomíšním moku (CSF). U 13 dosud neléčených jedinců na stabilním režimu dolutegravir plus abakavir/lamivudin byly koncentrace dolutegraviru v CSF průměrně 18 ng/ml (srovnatelné s koncentrací volné složky v plazmě a nad IC_{50}). Průměrný poměr

koncentrací lamivudinu CSF/sérum 2 – 4 hodiny po perorálním podání byl přibližně 12 %. Skutečný rozsah penetrace lamivudinu do CNS a jeho vztah ke klinické účinnosti není znám.

Dolutegravir je přítomen v mužském i ženském genitálním traktu. AUC v cervikovaginální tekutině, cervikální tkáni a vaginální tkáni byly na úrovni 6 – 10 % AUC v plazmě v rovnovážném stavu. AUC v semeni byla na úrovni 7 % a v rektální tkáni 17 % odpovídajících AUC v plazmě v rovnovážném stavu.

Biotransformace

Dolutegravir je primárně metabolizován prostřednictvím UGT1A1 s nízkým podílem CYP3A (9,7 % celkové podané dávky ve studii hmotnostní bilance). Dolutegravir je hlavní cirkulující složkou v plazmě; eliminace nezměněné léčivé látky ledvinami je nízká (< 1 % dávky). Třiapadesát procent celkové perorální dávky se vyloučí nezměněno stolicí. Není známo, zda je to částečně nebo úplně způsobeno díky neabsorbované léčivé látce nebo díky biliární exkreci glukuronidového konjugátu, který se ve střevním lumen může přeměnit na původní látku. Třicet dva procent celkové perorální dávky se vyloučí močí, převážně ve formě glukuronidu dolutegraviru (18,9 % celkové dávky), N-dealkylovaného metabolitu (3,6 % celkové dávky) a metabolitu vytvořeného oxidací na benzylovém uhlíku (3,0 % celkové dávky).

Metabolismus lamivudinu je minoritní cestou eliminace. Lamivudin je převážně vylučován renální exkrecí nezměněného lamivudinu. Pravděpodobnost metabolických lékových interakcí s lamivudinem je nízká vzhledem k nízkému rozsahu hepatického metabolismu (5 – 10 %).

Lékové interakce

In vitro dolutegravir nevykázal přímou inhibici nebo vykázal jen slabou inhibici ($IC_{50} > 50 \mu M$) enzymů cytochromu P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 nebo UGT2B7 nebo transportérů P-gp, BCRP, BSEP, polypeptid transportující organické anionty (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, protein asociovaný s multilékovou rezistencí (MRP)2 nebo MRP4. *In vitro* neindukoval dolutegravir CYP1A2, CYP2B6 nebo CYP3A4. Na základě těchto údajů se neočekává, že by dolutegravir ovlivňoval farmakokinetiku léčivých přípravků, které jsou substráty důležitých enzymů nebo transportérů (viz bod 4.5).

In vitro nebyl dolutegravir substrátem lidského OATP 1B1, OATP 1B3 nebo OCT 1.

In vitro lamivudin neinhiboval nebo neindukoval enzymy CYP (jako CYP3A4, CYP2C9 nebo CYP2D6) a vykazoval nulovou nebo nízkou inhibici OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE-1 nebo MATE2-K. Neočekává se tedy, že by lamivudin ovlivňoval koncentrace léčivých přípravků v plazmě, jež jsou substráty těchto enzymů nebo transportérů.

Lamivudin nebyl významně metabolizován enzymy CYP.

Eliminace

Dolutegravir má terminální poločas ~ 14 hodin. Podle analýzy farmakokinetiky v populaci je u pacientů nakažených HIV zdánlivá clearance (CL/F) po perorálním podání 1 l/hod.

Pozorovaný eliminační poločas lamivudinu je 18 až 19 hodin. U pacientů dostávajících lamivudin 300 mg jednou denně byl terminální intracelulární poločas lamivudin-trifosfátu 16 až 19 hodin. Průměrná systémová clearance lamivudinu je přibližně 0,32 l/h/kg, převážně se jedná o renální clearance (> 70 %) prostřednictvím transportního systému organických kationtů. Studie u pacientů s poruchou funkce ledvin ukázaly, že eliminace lamivudinu je ovlivněna funkcí ledvin. U pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min je nutné snížení dávky (viz bod 4.2).

Farmakokinetický(é)/farmakodynamický(é) vztah(y)

V randomizované studii s různými dávkami se u jedinců infikovaných HIV-1 léčených dolutegravirem v monoterapii (ING111521) objevila rychlá a na dávce závislá antivirová účinnost s průměrným poklesem HIV-1 RNA $2,5 \log_{10}$ ve dni 11 u dávky 50 mg. Tato antivirová odpověď se ve skupině s 50 mg udržovala 3 až 4 dny po poslední dávce.

Zvláštní populace

Děti

Farmakokinetika dolutegraviru u 10 již dříve léčených dospívajících infikovaných HIV-1 (12 až 17 let) ukázala, že dávkování dolutegraviru 50 mg perorálně jednou denně vedlo k expozici dolutegraviru srovnatelné s expozicí pozorovanou u dospělých dostávajících dolutegravir 50 mg perorálně jednou denně. Pro dospívající dostávající denní dávku 300 mg lamivudinu jsou dostupné omezené údaje. Farmakokinetické parametry jsou srovnatelné s parametry hlášenými u dospělých.

Starší pacienti

Údaje od pacientů infikovaných HIV-1 z populační farmakokinetické analýzy ukázaly, že věk nemá klinicky významný účinek na expozici dolutegraviru.

Farmakokinetické údaje pro dolutegravir a lamivudin pro jedince > 65 let jsou velmi omezené.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetické údaje byly získány pro dolutegravir a lamivudin jednotlivě.

Renální clearance nezměněné léčivé látky je minoritní cestou vylučování dolutegraviru. Studie farmakokinetiky dolutegraviru byla provedena u jedinců s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} < 30 ml/min). Nebyly pozorovány klinicky významné farmakokinetické rozdíly mezi jedinci s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} < 30 ml/min) a odpovídajícími zdravými jedinci. Dolutegravir nebyl studován u pacientů na dialýze, ale rozdíly v expozici se neočekávají.

Studie s lamivudinem ukázaly, že u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou koncentrace v plazmě (AUC) zvýšeny vzhledem ke snížené clearance.

Na základě údajů pro lamivudin se Dovato nedoporučuje u pacientů s clearance kreatininu < 30 ml/min.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické údaje byly získány pro dolutegravir a lamivudin jednotlivě.

Dolutegravir se primárně metabolizuje a vylučuje játry. Osmi jedincům se středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh skóre B) a 8 odpovídajícím zdravým dobrovolníkům byla podána jednorázová dávka 50 mg dolutegraviru. Zatímco celková koncentrace dolutegraviru v plazmě byla podobná, bylo u jedinců se středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými kontrolami pozorováno 1,5 až 2násobné zvýšení expozice nevázanému dolutegraviru. U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater se úprava dávky nepovažuje za nutnou. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku dolutegraviru nebyl studován.

Údaje od pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater ukazují, že farmakokinetika lamivudinu není jaterní dysfunkcí významně ovlivněna.

Polymorfismus u enzymů metabolizujících léčiva

Neexistuje důkaz, že všeobecný polymorfismus u enzymů metabolizujících léčiva mění farmakokinetiku dolutegraviru v klinicky významném rozsahu. V metaanalýze užívající farmakogenomické vzorky shromážděné ze studií se zdravými dobrovolníky jedinci s UGT1A1 (n=7) genotypem ukazujícím na slabý metabolismus dolutegraviru měli o 32 % nižší clearance dolutegraviru

a o 46 % vyšší AUC ve srovnání s jedinci s genotypem spojeným s normálním metabolismem prostřednictvím UGT1A1 (n=41).

Pohlaví

Analýza farmakokinetiky v populaci souhrnných farmakokinetických údajů z klinických studií, kde byly dolutegravir nebo lamivudin podávány dospělým v kombinaci s jinými antiretroviroty, ukázala, že pohlaví nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku dolutegraviru nebo lamivudinu. Neexistuje důkaz, že je nutná úprava dávky dolutegraviru nebo lamivudinu na základě vlivu pohlaví na farmakokinetické parametry.

Rasa

Analýza farmakokinetiky v populaci souhrnných farmakokinetických údajů z klinických studií, kde byl dolutegravir podáván dospělým v kombinaci s jinými antiretroviroty, ukázala, že rasa nemá žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po perorálním podání jedné dávky japonským jedincům se jevila podobná parametrům pozorovaným u západních (amerických) jedinců. Neexistuje důkaz, že je nutná úprava dávky dolutegraviru nebo lamivudinu na základě vlivu rasy na farmakokinetické parametry.

Současná infekce virem hepatitidy B nebo C

Analýza farmakokinetiky v populaci naznačuje, že infekce virem hepatitidy C nemá klinicky významný vliv na expozici dolutegraviru. Pro jedince s infekcí virem hepatitidy B jsou dostupné omezené farmakokinetické údaje (viz bod 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

O kombinaci dolutegraviru a lamivudinu nejsou u zvířat dostupné žádné údaje.

Kancerogeneze a mutageneze

Dolutegravir nebyl mutagenní nebo klastogenní při použití testů *in vitro* u bakterií a na kulturách savčích buněk a *in vivo* v mikronukleovém testu na hlodavcích. Lamivudin nebyl mutagenní v bakteriálním testu, ale v souladu s jinými nukleosidovými analogy inhibuje replikaci celulórní DNA v *in vitro* savčím testu, jako je testování na buňkách myšího lymfomu. Výsledky ze dvou *in vivo* mikronukleových testů s lamivudinem u potkanů byly negativní. Lamivudin nevykázal genotoxickou aktivitu v *in vivo* studiích.

Kancerogenní potenciál kombinace dolutegraviru a lamivudinu nebyl studován. Dolutegravir nebyl kancerogenní v dlouhodobých studiích u myši a potkanů. V dlouhodobých perorálních studiích kancerogenity u potkanů a myši lamivudin nevykázal kancerogenní potenciál.

Studie reprodukční toxicity

Ve studiích reprodukční toxicity u zvířat bylo prokázáno, že dolutegravir a lamivudin prostupují placentou.

Perorální podávání dolutegraviru březím samicím potkanů v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 17. dne gestace nezpůsobilo maternální toxicitu, vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (37,2násobek klinické expozice 50 mg u člověka podle AUC po podání jednorázové dávky nalačno). Perorální podávání dolutegraviru březím samicím králíků v dávkách až do 1 000 mg/kg/den od 6. do 18. dne gestace nezpůsobilo vývojovou toxicitu nebo teratogenitu (0,55násobek klinické expozice 50 mg u člověka podle AUC po podání jedné dávky nalačno). U králíků byla při podání dávky 1 000 mg/kg/den (0,55násobek klinické expozice 50 mg u člověka podle AUC po podání jedné dávky nalačno) pozorována maternální toxicita (snížení příjmu potravy, omezená/žádná stolice, omezené/žádné močení, snížený přírůstek tělesné hmotnosti).

Lamivudin nebyl teratogenní ve studiích u zvířat, ale byly náznaky zvýšené embryonální úmrtnosti u králíků při relativně nízkých systémových expozicích při srovnání s expozicemi dosahovanými u člověka. Podobný účinek nebyl pozorován u potkanů při velmi vysokých systémových expozicích.

Studie fertility u potkanů ukázaly, že dolutegravir nebo lamivudin neměly vliv na samčí nebo samičí fertilitu.

Toxicita po opakovaném podávání

Vliv prodloužené každodenní léčby vysokými dávkami dolutegraviru byl hodnocen studiemi toxicity opakovaných perorálních dávek u potkanů (až do 26 týdnů) a u opic (až do 38 týdnů). Primárním účinkem dolutegraviru byla gastrointestinální intolerance nebo iritace u potkanů a opic v dávkách, které poskytují systémové expozice přibližně 28,5násobné, resp. 1,1násobné, klinickým expozicím 50 mg u člověka podle AUC po podání jednorázové dávky nalačno. Vzhledem k tomu, že se předpokládá, že důvodem gastrointestinální (GI) intolerance je lokální podání léčivé látky, je stanovení v mg/kg nebo mg/m² odpovídajícím parametrem pro tuto toxicitu. GI intolerance u opic se vyskytla při 30násobku ekvivalentu dávky v mg/kg pro člověka (na základě 50kg jedince) a 11násobku ekvivalentu v mg/m² celkové denní klinické dávky 50 mg.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát
Mannitol (E 421)
Povidon (K29/32)
Natrium-stearyl-fumarát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa (E 464)
Makrogol
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Lahvičky

4 roky

Blistry

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky

Neprůhledné bílé lahvičky z HDPE (polyethylen o vysoké hustotě) uzavřené dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem, zapečetěné polyethylenovou folií. Jedno balení se skládá z lahvičky obsahující 30 potahovaných tablet.

Vícečetné balení obsahuje 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30).

Blistry

Dětské bezpečnostní protlačovací blistry z polychlorotrifluoroethylenu (PCTFE) pokryté z obou stran vrstvou z polyvinylchloridu (PVC), uzavřené tvrzenou hliníkovou krycí folií.

Jedno balení obsahuje 30 potahovaných tablet (4 blistry se 7 potahovanými tabletami a jeden blister s 2 potahovanými tabletami).

Vícečetné balení obsahuje 90 potahovaných tablet (3 balení s blistry po 30).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. července 2019
Datum posledního prodloužení registrace: 21. března 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA S LAHVIČKOU (POUZE JEDNOTLIVÁ BALENÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1370/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

dovato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA BALENÍ S LAHVIČKAMI (POUZE VÍCEČETNÁ BALENÍ – S BLUEBOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 90 tablet (3 balení po 30)

3×30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1370/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

dovato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNITŘNÍ KRABÍČKA S LAHVIČKOU (BEZ BLUEBOXU – SOUČÁST VÍCEČETNÉHO BALENÍ)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 tablet. Součást vícečetného balení, nesmí se prodávat jednotlivě.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1370/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

dovato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA LAHVIČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dovato 50 mg/300 mg tablety
dolutegravir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA S BLISTRY (POUZE JEDNOTLIVÁ BALENÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet

×4 Text spojený s piktogramem pro blistr se 7 tabletami

×1 Text spojený s piktogramem pro blistr se 2 tabletami

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1370/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

dovato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ KRABÍČKA BALENÍ S BLISTRY (POUZE VÍCEČETNÁ BALENÍ – S BLUEBOXEM)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícečetné balení: 90 tablet (3 balení po 30)

3×30 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1370/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

dovato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA S BLISTRY (BEZ BLUEBOXU – SOUČÁST VÍCEČETNÉHO BALENÍ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety
dolutegravir/lamivudin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tablet. Součást vícečetného balení, nesmí se prodávat jednotlivě.

×4 Text spojený s piktogramem pro blistr se 7 tabletami

×1 Text spojený s piktogramem pro blistr se 2 tabletami

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/19/1370/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

dovato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

BLISTR (7 tablet)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dovato 50 mg/300 mg tablety
dolutegravir/lamivudin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Po
Út
St
Čt
Pá
So
Ne

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

BLISTR (2 tablety)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Dovato 50 mg/300 mg tablety
dolutegravir/lamivudin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ViiV Healthcare BV

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Den Prázdné políčko pro vepsání dne v týdnu

Den Prázdné políčko pro vepsání dne v týdnu

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Dovato 50 mg/300 mg potahované tablety dolutegravir/lamivudin

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Dovato a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dovato užívat
3. Jak se Dovato užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Dovato uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Dovato a k čemu se používá

Dovato je léčivý přípravek, který obsahuje dvě léčivé látky užívané k léčbě infekce virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV): dolutegravir a lamivudin. Dolutegravir patří do skupiny antiretrovirových léčivých přípravků nazývaných *inhibitory integrázy (INI)* a lamivudin patří do skupiny antiretrovirových přípravků nazývaných *nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI)*.

Dovato se užívá k léčbě infekce HIV u dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg.

Dovato infekci HIV nevyлéčí; udržuje množství viru HIV ve Vašem těle na nízké úrovni. To pomáhá udržet počet CD4 buněk v krvi. CD4 buňky jsou typem bílých krvinek, který významně pomáhá Vašemu tělu bojovat s infekcí.

Každý neodpovídá na léčbu přípravkem Dovato stejným způsobem. Váš lékař bude monitorovat účinnost Vaší léčby.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Dovato užívat

Neužívejte přípravek Dovato

- jestliže jste alergický(á) na dolutegravir nebo lamivudin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže užíváte léčivý přípravek obsahující **fampridin** (také známý jako dalfampridin; používá se k léčbě roztroušené sklerózy).

→ Pokud se domníváte, že se Vás cokoli z tohoto týká, **porad'te se s lékařem.**

Upozornění a opatření

U některých osob užívajících Dovato nebo jinou kombinovanou léčbu infekce HIV je větší riziko závažných nežádoucích účinků než u jiných. Musíte si být vědom(a) zvýšeného rizika:

- máte-li středně těžké nebo těžké onemocnění jater;
 - pokud jste kdykoli prodělal(a) onemocnění jater, včetně hepatitidy (zánětu jater) B nebo C (pokud máte infekci hepatitidou B, nepřestávejte Dovato užívat bez porady s lékařem, protože by se hepatitida mohla vrátit);
 - máte-li problémy s ledvinami.
- **Před užitím přípravku Dovato se poradte se svým lékařem**, pokud se Vás cokoli z toho týká. Při užívání tohoto léčivého přípravku můžete potřebovat více kontrol, včetně krevních testů. Více informací je v bodu 4.

Alergické reakce

Dovato obsahuje dolutegravir. Dolutegravir může způsobit závažnou alergickou reakci známou jako *hypersenzitivní reakce* (reakce přecitlivělosti). Je třeba, abyste věděl(a) o důležitých známkách a příznacích, které máte během užívání přípravku Dovato sledovat.

→ **Přečtěte si informaci „Alergické reakce“** v bodu 4 této příbalové informace.

Sledujte důležité příznaky

U některých osob užívajících léčivé přípravky k léčbě infekce HIV se vyvinou stavy, které mohou být závažné. Jde o:

- příznaky infekce a zánětu;
- bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi.

Je třeba, abyste znal(a) důležité známky a příznaky, které musíte během užívání přípravku Dovato sledovat.

→ **Přečtěte si informaci „Další možné nežádoucí účinky“** v bodu 4 této příbalové informace.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek není určen pro užívání dětmi mladšími než 12 let a dospívajícími s tělesnou hmotností nižší než 40 kg, protože u těchto pacientů nebyl studován.

Další léčivé přípravky a Dovato

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Dovato s následujícími léčivými přípravky:

- fampridin (také známý jako dalfampridin), používaný k léčbě **roztroušené sklerózy**.

Některé léčivé přípravky mohou ovlivnit, jak Dovato funguje, nebo přispět k výskytu nežádoucích účinků. Také Dovato může ovlivnit, jak účinkují jiné léčivé přípravky.

Oznamte svému lékaři, užíváte-li jakýkoli léčivý přípravek z *následujícího seznamu*:

- metformin, k léčbě **diabetu** (cukrovky);
- léčivé přípravky nazývané **antacida** k léčbě **zažívacích problémů a pálení žáhy**. **Neužívejte antacidum** během 6 hodin před užitím přípravku Dovato a alespoň 2 hodiny po jeho užití (viz také bod 3 „Jak se Dovato užívá“).
- doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík. **Užíváte-li Dovato spolu s jídlem**, můžete užívat doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík v tutéž dobu jako Dovato. **Neužíváte-li Dovato spolu s jídlem, neužívejte doplněk nebo multivitamin obsahující vápník, železo nebo hořčík** během 6 hodin před užitím přípravku Dovato a alespoň 2 hodiny po jeho užití (viz také bod 3 „Jak se Dovato užívá“).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin nebo tipranavir/ritonavir k léčbě **infekce HIV**.
- léčivé přípravky (obvykle tekuté) obsahující sorbitol nebo jiné cukerné alkoholy (jako xylitol, mannitol, laktitol nebo maltitol) pokud se užívají pravidelně.
- kladribin k léčbě **leukemie** nebo **roztroušené sklerózy**;
- rifampicin k léčbě tuberkulózy (TBC) a jiných **bakteriálních infekcí**;
- fenytoin a fenobarbital k léčbě **epilepsie**;

- oxkarbazepin a karbamazepin k léčbě **epilepsie** nebo **bipolární poruchy**;
- **třezalka tečkovaná** (*Hypericum perforatum*), rostlinný přípravek k léčbě deprese.

→ **Oznamte svému lékaři nebo lékárníkovi**, pokud cokoli z výše uvedeného užíváte. Váš lékař může rozhodnout o potřebě mimořádných kontrol.

Těhotenství

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět,

→ **porad'te se se svým lékařem** o rizicích a přínosech užívání přípravku Dovato.

Pokud otěhotníte nebo plánujete otěhotnět, informujte okamžitě svého lékaře. Lékař zhodnotí průběh Vaší léčby. Dovato nepřestávejte užívat bez předchozí porady s lékařem, protože by to mohlo poškodit Vás i Vaše nenarozené dítě.

Kojení

U žen infikovaných HIV se kojení **nedoporučuje**, protože infekce HIV se mateřským mlékem může přenést na dítě.

Malé množství složek přípravku Dovato může přecházet do mateřského mléka.

Pokud kojíte nebo o kojení uvažujete, **porad'te se co nejdříve** se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Dovato může způsobit závratě a další nežádoucí účinky, které sníží Vaši pozornost.

→ Neřid'te dopravní prostředky nebo neobsluhujte stroje, pokud si nejste jistý(á), že nejste ovlivněn(a).

Dovato obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Dovato užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud máte pochybnosti, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

- Doporučená dávka přípravku Dovato je **jedna tableta jednou denně**.

Tabletu spolkněte s malým množstvím tekutiny. Dovato lze užívat s jídlem nebo nalačno.

Blistrové balení přípravku Dovato na 30 dnů obsahuje 4 blistry po 7 tabletách a jeden blister se 2 tabletami. K usnadnění sledování užívání léčby během celých 30 dnů jsou na blistrech se 7 tabletami předtištěné dny v týdnu a na blistru se 2 tabletami jsou dvě prázdná políčka, do kterých si můžete zapsat příslušný den.

Užití u dospívajících

Dospívající ve věku mezi 12 a 17 lety a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg mohou užívat dávku pro dospělé, tj. jednu tabletu jednou denně.

Antacida

Antacida k léčbě zažívání nebo pálení žáhy mohou zabránit přípravku Dovato ve vstřebávání, a tím snížit jeho účinnost.

Neužívejte antacidum během 6 hodin před užitím přípravku Dovato a alespoň 2 hodiny po jeho užití. Další léčivé přípravky snižující kyselost, jako ranitidin a omeprazol, můžete užívat v tutéž dobu jako Dovato.

→ Poradte se s lékařem, jak užívat antacida spolu s přípravkem Dovato.

Potravinové doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík

Doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík mohou zabránit přípravku Dovato ve vstřebávání, a tím snížit jeho účinnost.

Užíváte-li Dovato spolu s jídlem, můžete užívat doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík v tutéž dobu jako Dovato. Neužíváte-li Dovato spolu s jídlem, neužívejte doplněk nebo multivitamin obsahující vápník, železo nebo hořčík během 6 hodin před užitím přípravku Dovato a alespoň 2 hodiny po jeho užití.

→ Poradte se s lékařem, jak užívat doplňky nebo multivitaminy obsahující vápník, železo nebo hořčík spolu s přípravkem Dovato.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Dovato, než jste měl(a)

Užijete-li více tablet přípravku Dovato, **kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka**. Je-li to možné, ukažte jim balení přípravku Dovato.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Dovato

Vynecháte-li dávku, vezměte si ji, jakmile si vzpomenete. Máte-li však další dávku užít během následujících 4 hodin, vynechejte ji a následující dávku užijte jako obvykle.

→ **Nezdvojnásobujte následující dávku**, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Nepřestávejte užívat přípravek Dovato bez porady s lékařem.

Užívejte Dovato, dokud Vám to lékař doporučuje. Nepřestávejte ho užívat, dokud Vám to lékař neřekne. Ukončení užívání přípravku Dovato může ovlivnit Váš zdravotní stav a to, jak bude účinkovat budoucí léčba.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého, **proto je velmi důležité hovořit s Vaším lékařem o jakékoli změně Vašeho zdravotního stavu.**

Alergické reakce

Dovato obsahuje dolutegravir. Dolutegravir může způsobit závažnou alergickou reakci známou jako *hypersenzitivní reakce (reakce z přecitlivělosti)*. U osob užívajících dolutegravir se jedná o méně častou reakci (může postihnout až 1 ze 100 osob). Objeví-li se u Vás některý z následujících příznaků:

- kožní vyrážka;
- vysoká tělesná teplota (*horečka*);
- nedostatek energie (*únava*);
- otok, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*), způsobující obtíže s dýcháním;
- bolest svalů nebo kloubů;

→ **okamžitě vyhledejte lékaře**. Lékař může rozhodnout o provedení testů k vyšetření jater, ledvin nebo krve a může Vám doporučit, abyste přestal(a) přípravek Dovato užívat.

Velmi časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **více než 1 z 10 osob**:

- bolest hlavy;
- průjem;
- pocit na zvracení.

Časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10 osob**:

- deprese (pocit hlubokého smutku a neschopnosti);
- vyrážka;
- svědění;
- zvracení;
- bolest břicha nebo nepříjemný pocit v břiše;
- zvýšení tělesné hmotnosti;
- plynatost;
- závratě;
- pocit ospalosti;
- poruchy spánku (*nespavost*);
- abnormální sny;
- nedostatek energie (*únava*);
- vypadávání vlasů;
- úzkost;
- bolest kloubů;
- bolest svalů.

Časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- zvýšení hladiny jaterních enzymů (*aminotransferáz*);
- zvýšení hladiny enzymů tvořených ve svalech (*kreatinfosfokinázy*).

Méně časté nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 ze 100 osob**:

- zánět jater (*hepatitida*);
- sebevražedné chování (zejména u pacientů, kteří měli dříve deprese nebo psychické problémy);
- sebevražedné myšlenky (zejména u pacientů, kteří měli dříve deprese nebo psychické problémy);
- záchvat paniky.

Méně časté nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- snížení počtu krevních destiček podílejících se na krevním srážení (*trombocytopenie*);
- nízký počet červených krvinek (*anemie*) nebo nízký počet bílých krvinek (*neutropenie*).

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 1 000 osob**:

- selhání jater (známky mohou zahrnovat zežloutnutí kůže a očního bělma nebo neobvykle tmavou moč);
- otoky, někdy obličeje nebo úst (*angioedém*), způsobující potíže s dýcháním;
- zánět slinivky břišní (*pankreatitida*);
- rozpad svalové tkáně;
- sebevražda (zejména u pacientů, kteří měli již dříve deprese nebo psychické problémy).

→ **Porad'te se okamžitě s lékařem**, pokud se u Vás objeví jakékoli psychické problémy (viz také další psychické problémy uvedené výše).

Vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (test jaterních funkcí);
- zvýšení hladiny enzymu zvaného *amyláza*.

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Mohou postihnout **až 1 z 10 000 osob**:

- laktátová acidóza (vzestup hladiny kyseliny mléčné v krvi);
- necitlivost, brnění na kůži (mravenčení);
- pocit slabosti končetin.

Velmi vzácné nežádoucí účinky, které se mohou projevit v krevních testech, jsou:

- neschopnost kostní dřeně produkovat nové červené krvinky.

Další možné nežádoucí účinky

U osob užívajících kombinovanou léčbu infekce HIV se mohou objevit další nežádoucí účinky.

Příznaky infekce a zánětu

Osoby s pokročilou infekcí HIV (AIDS) mají slabý imunitní systém a jsou náchylnější k vývoji závažných infekcí (*oportunní infekce*). Tyto infekce mohou být před zahájením léčby skryté a nerozpoznané slabým imunitním systémem. Po zahájení léčby imunitní systém posílí a může s infekcemi bojovat, což může vyvolat příznaky infekce nebo zánětu. Příznaky obvykle zahrnují **horečku** a něco z dále uvedeného:

- bolest hlavy;
- bolest břicha;
- obtíže s dýcháním.

Ve vzácných případech, protože imunitní systém posílí, může také napadnout zdravou tělesnou tkáň (*autoimunitní onemocnění*). Příznaky autoimunitních onemocnění se mohou vyvíjet mnoho měsíců poté, co jste začal(a) užívat léčivý přípravek k léčbě infekce HIV. Příznaky mohou zahrnovat:

- bušení srdce (rychlý nebo nepravidelný tlukot srdce) nebo třes;
- hyperaktivitu (nadměrný neklid a pohyby);
- slabost začínající v rukou a nohou postupující směrem k trupu.

Objeví-li se u Vás jakýkoli příznak infekce nebo zaznamenáte jakýkoli z výše uvedených příznaků,
→ **porad'te se okamžitě s lékařem**. Bez porady s lékařem neužívejte žádné další léčivé přípravky k léčbě infekce.

Bolest kloubů, ztuhlost a problémy s kostmi

U některých osob užívajících kombinovanou léčbu HIV se vyvine stav zvaný *osteonekróza*. Při tomto stavu jsou trvale poškozeny části kostní tkáně kvůli sníženému zásobení kosti krví. Větší pravděpodobnost objevení se tohoto stavu u pacientů je:

- pokud užívají kombinovanou léčbu delší dobu;
- užívají-li zároveň protizánětlivé léčivé přípravky zvané kortikosteroidy;
- konzumují-li alkohol;
- je-li jejich imunitní systém velmi slabý;
- pokud mají nadváhu.

Příznaky osteonekrózy zahrnují:

- ztuhlost kloubů;
- bolesti kloubů (zejména kyčelního, kolenního nebo ramenního);
- pohybové obtíže.

Objeví-li se u Vás kterýkoli z těchto příznaků,

→ **oznamte to svému lékaři**.

Hmotnost, hladina lipidů a glukózy v krvi

Během léčby HIV může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a zvýšení hladin lipidů (tuků) a glukózy v krvi. To je částečně spojeno se zlepšením zdravotního stavu, životním stylem a někdy se samotnou léčbou HIV. Váš lékař bude provádět vyšetření, aby tyto změny zjistil.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové

informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Dovato uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce a blistrech za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Dovato obsahuje

- Léčivými látkami jsou dolutegravir a lamivudin. Jedna tableta obsahuje 50 mg dolutegraviru ve formě sodné soli dolutegraviru a 300 mg lamivudinu.
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát, mannitol (E 421), povidon (K29/32), natrium-stearyl-fumarát, hypromelosa (E 464), makrogol, oxid titaničitý (E 171).

Jak Dovato vypadá a co obsahuje toto balení

Dovato potahované tablety jsou oválné bikonvexní bílé tablety s vyraženým „SV 137“ na jedné straně.

Potahované tablety jsou dodávány v lahvičkách uzavřených dětským bezpečnostním uzávěrem nebo v dětských bezpečnostních blistrech.

Lahvičky

Jedna lahvička obsahuje 30 potahovaných tablet.

Dostupná jsou také vícečetná balení obsahující 90 potahovaných tablet (3 lahvičky po 30 potahovaných tabletách).

Blistry

Jedno balení obsahuje 30 potahovaných tablet (4 blistry se 7 potahovanými tabletami a jeden blister s 2 potahovanými tabletami). Na blistru se 2 tabletami je na každé půlce blistru záměrně umístěná prázdná jamka.

Dostupná jsou také vícečetná balení obsahující 90 potahovaných tablet (3 balení s blistry po 30).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H

3811 LP Amersfoort

Nizozemsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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
viiiv.med.info@viiivhealthcare.com

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

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

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.