

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Ovaalne kaksikkumer valge õhukese polümeerikattega tablett (ligikaudu 18,5 x 9,5 mm), mille ühel küljel on pimetrükk „SV 137“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Dovato on näidustatud inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg, kellel ei ole teadaolevat või kahtlustatavat resistentsust integraasi inhibiitorite klassi või lamivudiini suhtes (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Dovato't tohivad välja kirjutada HIV-infektsiooni ravikogemusega arstid.

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid (alates 12 aasta vanusest kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Dovato soovitatav annus täiskasvanutele ja noorukitele on üks 50 mg/300 mg tablett üks kord ööpäevas.

Annuse kohandamine

Kui ravimite koostoimete tõttu (nt koosmanustamisel rifampitsiini, karbamasepiini, okskarbasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali, liht-naistepuna, etraviriini (ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta), efavirensi, nevirapiini või tipranaviiri/ritonaviiriga, vt lõigud 4.4 ja 4.5) on näidustatud annuse kohandamine, on saadaval dolutegraviiri eraldi preparaat. Sellisel juhul peab arst tutvuma dolutegraviiri ravimi omaduste kokkuvõttega.

Vahelejäänud annused

Kui patsiendil jääb Dovato annus manustamata, tuleb see sisse võtta niipea kui võimalik, eeldusel et järgmise annuse manustamiseni on aega üle 4 tunni. Kui järgmise annuse manustamiseni on aega kuni 4 tundi, peab patsient jätma unustatud annuse võtmata ning jätkama ravimi manustamist tavalise skeemi järgi.

Eakad

Dovato kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid piiratud hulgal. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Dovato't ei soovitata kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min (vt lõik 5.2). Kerge või

mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Siiski suureneb lamivudiini ekspositsioon märkimisväärselt patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on <50 ml/min (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor A või B) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Puuduvad andmed raske maksakahjustusega (Child-Pugh skoor C) patsientide kohta; seetõttu peab Dovato't nendel patsientidel kasutama ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Lapsed

Dovato ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ja noorukitel kehakaaluga alla 40 kg ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Dovato't võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Manustamine koos kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mis on orgaaniliste katioonide transporter 2 (OCT2) substraadid, sealhulgas (kuid mitte ainult) fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin; vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Dolutedravi kasutamisel on kirjeldatud ülitundlikkusreaktsioonide teket, millele on iseloomulikud lööve, süsteemsed ilmingud ja mõnikord organite funktsiooni häired, kaasa arvatud rasked maksareaktsioonid. Ülitundlikkusreaktsioonide nähtude või sümptomite (sealhulgas, kuid mitte ainult, raskekujuline lööve või lööve, millega kaasneb maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, palavik, üldine halb enesetunne, väsimus, lihas- või liigesvalu, villid, suuõõne limaskestast kahjustused, konjunktiviit, näo turse, eosinofiilia, angioödeem) ilmnemisel tuleb Dovato ja teiste kahtlustatavate ravimite kasutamine otsekohe lõpetada. Jälgida tuleb kliinilist seisundit, sh maksa aminotransferaase ja bilirubiinisaldust. Kui pärast ülitundlikkuse ilmnemist viivitatakse Dovato või teiste kahtlustatavate toimeainete kasutamise lõpetamisega, võib tekkida eluohtlik allergiline reaktsioon.

Kehakaal ja metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib kehakaal ning vere lipiidide- ja glükoosisisaldus suurened. Sellised muutused võivad olla osaliselt seotud haiguskontrolli ja eluviisiga. Lipiidide ja kehakaalu puhul on mõningatel juhtudel saadud tõendeid ravi mõju kohta. Vere lipiidide- ja glükoosisisalduse jälgimisel tuleb lähtuda kehtivast HIV ravijuhendist. Lipiidide häireid tuleb ravida vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksahaigus

Kroonilise B- või C-hepatiidiga patsientidel, kes saavad retroviirusevastast kombinatsioonravi, on suurem risk raskete ja potentsiaalselt surmaga lõppevate maksaga seotud kõrvaltoimete tekkeks. Kui patsiendid saavad B- või C-hepatiidi tõttu samaaegselt viirusevastast ravi, palun tutvuge ka nende ravimpreparaatide ravimi omaduste kokkuvõtetega.

Dovato sisaldab lamivudiini, mis toimib B-hepatiidi vastu. Dolutedraviil seda toimet ei ole. Lamivudiini monoterapia ei ole üldjuhul piisav B-hepatiidi raviks, sest esineb suur risk B-hepatiidi resistentsuse tekkeks. Kui Dovato't kasutatakse patsientidel, kellel esineb samaaegselt B-hepatiidi infektsioon, on üldjuhul vajalik täiendav viirusevastane ravi. Järgida tuleb vastavaid ravijuhendeid.

Kui Dovato jäetakse ära patsientidel, kellel esineb samaaegselt B-hepatiidi infektsioon, on soovitatav nii maksafunktsiooni näitajate kui HBV replikatsiooni markerite regulaarne kontroll, kuna lamivudiinravi lõpetamise tagajärjel võib tekkida hepatiidi ägenemine.

Olemasoleva maksafunktsiooni häirega, kaasa arvatud kroonilise aktiivse hepatiidiga patsientidel esineb retroviirusevastase kombinatsioonravi ajal sagedamini maksafunktsiooni häireid ja neid patsiente tuleb jälgida tavapraktika kohaselt. Kui nimetatud patsientidel esinevad maksahaiguse süvenemise ilmingud, tuleb kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist.

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele patogeenidele ja põhjustada tõsiseid kliinilisi seisundeid või sümptomite halvenemist. Tüüpiliselt on selliseid reaktsioone täheldatud esimestel nädalatel või kuudel pärast kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamist. Vastavad näited on tsütomegaloviiruse poolt põhjustatud retiniit, generaliseerunud ja/või fokaalsed mükobakteriaalsed infektsioonid ja *Pneumocystis jirovecii* pneumoonia. Hinnang tuleb anda mis tahes põletikunähtudele ja vajadusel alustada ravi. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni foonil on täheldatud ka autoimmuunhäireid (nt Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg nende häirete avaldumiseni on varieeruv ning need juhud võivad ilmneda mitmeid kuid hiljem pärast ravi alustamist.

Dolutegraviiriga ravi alguses täheldati mõnedel B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomile vastavat maksa biokeemiliste näitajate tõusu. B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel on soovitatav kontrollida maksa biokeemilisi näitajaid. (Vt käesolevas lõigus eespool toodud „Maksahaigus“ ning ka lõik 4.8).

Mitokondriaalne düsfunktsioon pärast *in utero* kokkupuudet

Nukleosiidi ja nukleotiidi analoogide toime mitokondriaalsele funktsioonile võib olla erineva ulatusega, kõige märkimisväärssem on see stavudiini, didanosini ja zidovudiini korral. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel imikutel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku *in utero* ja/või postnataalselt, valdavalt zidovudiini sisaldavate raviskeemide kasutamise korral. Põhilised kirjeldatud kõrvaltoimed on muutused verepildis (aneemia, neutropeenid) ja metaboolsed häired (hüperlaktateemia, hüperlipaseemia). Need muutused olid sageli mööduvad. Harva on kirjeldatud hilise algusega närvisüsteemi häireid (hüpertoonia, krampid, käitumishäired). Ei ole teada, kas need närvisüsteemi häired on mööduvad või püsivad. Neid leide tuleb hinnata kõigil lastel, kes puutuvad nukleosiidi ja nukleotiidi analoogidega kokku *in utero* ja kellel esinevad teadmata etioloogiaga rasked kliinilised leiud, eriti neuroloogilised leiud. Need leiud ei mõjuta riiklikke soovitusi retroviirusevastase ravi kasutamise kohta rasedatel naistel, et vältida HIV ülekannet lapsele.

Osteonekroos

Kuigi osteonekroosi etioloogiat peetakse multifaktoriaalseks (sealhulgas kortikosteroidide ja bisfosfonaatide kasutamine, alkoholi tarvitamine, raske immunosupressioon ja kõrgem kehamassiindeks), on haigusjuhtudest teatatud kaugelearenenud HIV-infektsiooniga ja/või pikaajalist kombineeritud retroviirusevastast ravi saanud patsientidel. Patsientidele tuleb soovitada, et liigesvalu, -jäikuse või liikumisraskuste tekkimisel tuleb pöörduda arsti poole.

Oportunistlikud infektsioonid

Patsiente tuleb hoiatada, et dolutegraviir, lamivudiin ega teised retroviirusevastased ravimid ei ravi HIV-infektsioonist terveks ning et neil võivad jätkuvalt tekkida oportunistlikud infektsioonid ja muud HIV-infektsiooni tüsistused. Seetõttu peavad patsiendid olema HIV-infektsiooniga seotud haiguste ravile spetsialiseerunud arstide hoolika järelevalve all.

Manustamine mõõduka neerukahjustusega patsientidele

Dovato't saavatel patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on vahemikus 30 kuni 49 ml/min, võib lamivudiini ekspositsioon (AUC) olla 1,6 kuni 3,3 korda suurem kui patsientidel, kelle kreatiniini kliirens on ≥ 50 ml/min. Puuduvad ohutusandmed randomiseeritud, kontrolliga uuringutest, kus Dovato't võrreldi patsientidel üksikute ravimi komponentidega, kelle kreatiniini kliirens oli vahemikus 30 kuni 49 ml/min ja kes said kohandatud annusega lamivudiini. Esialgses lamivudiini registreerimisuuringu kombinatsioonis zidovudiiniga seostati lamivudiini suuremat ekspositsiooni suurema hematoloogilise toksilisuse (neutroopenia ja aneemia) määraga, ehkki nii neutroopenia kui aneemia tõttu katkestasid <1% katsealustest. Võib esineda teisi lamivudiiniga seotud kõrvaltoimeid (näiteks seedetrakti ja maksa häired).

Patsiente, kellel on püsiv kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 49 ml/min ja kes saavad Dovato't, tuleb jälgida lamivudiiniga seotud kõrvaltoimete, eriti hematoloogilise toksilisuse suhtes. Uue või süveneva neutroopenia või aneemia tekkimisel on näidustatud lamivudiini annuse kohandamine vastavalt lamivudiini ravimi omaduste kokkuvõttele, mida Dovatoga ei ole võimalik saavutada. Dovato kasutamine tuleb katkestada ja raviskeemi koostamiseks kasutada üksikuid komponente.

Koostoimed teiste ravimitega

Kasutamisel koos rifampitsiini, karbamasepiini, okskarbasepiini, fenütoiini, fenobarbitaali, liht-naistepuna, etraviriini (ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta), efavirensi, nevirapiini või tipranaviiri/ritonaviiriga on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 4.5).

Dovato't ei tohi manustada koos polüvalentseid katioone sisaldavate antatsiididega. Polüvalentseid katioone sisaldavaid antatsiide ei ole soovitatav manustada 2 tundi pärast või 6 tundi enne Dovato manustamist (vt lõik 4.5).

Koos toiduga manustamisel võib Dovato't ning kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavaid toidulisandeid või multivitamiine võtta samaaegselt. Kui Dovato't manustatakse tühja kõhuga, on kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavaid toidulisandeid või multivitamiine soovitatav võtta 2 tundi pärast või 6 tundi enne Dovato manustamist (vt lõik 4.5).

Dolutegraviiri toime suurenes metformiini kontsentratsioon. Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse ja lõpetatakse Dovato samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll (vt lõik 4.5). Metformiin eritub neerude kaudu ja seetõttu on samaaegse ravi ajal Dovato'ga oluline jälgida neerufunktsiooni. Selle kombinatsiooni kasutamisel võib mõõduka neerukahjustusega patsientidel (IIIa staadium, kreatiniini kliirens 45...59 ml/min) suurendada laktatsidoosi tekkeoht ning soovitatav on ettevaatlik lähenemine. Kindlasti tuleb kaaluda metformiini annuse vähendamist.

Dovato kasutamine kombinatsioonis kladribiiniga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Dovato't ei tohi manustada koos ühegi teise dolutegraviiri, lamivudiini või emtritsitabiini sisaldava ravimiga, välja arvatud juhul, kui koostoimete tõttu teiste ravimitega on näidustatud dolutegraviiri annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Dovato'ga ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud. Dovato sisaldab dolutegraviiri ja lamivudiini, seetõttu võivad nende ravimite puhul tuvastatud koostoimed tekkida ka Dovato kasutamisel. Dolutegraviiri ja lamivudiini vahel ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid oodata.

Teiste ravimite toime dolutegraviiri ja lamivudiini farmakokineetikale

Dolutegraviiri eliminatsioon toimub peamiselt uridiindifosfaatglükuronosüültransferaas (UGT) 1A1 vahendusel toimuva metabolismi kaudu. Dolutegraviir on ka UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat. Seetõttu võib Dovato manustamisel koos UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 ja/või P-gp-d inhibeerivate ravimitega suurendada dolutegraviiri

plasmakontsentratsioon. Neid ensüüme või transportereid indutseerivate ravimite toimetel võib dolutegraviiri plasmakontsentratsioon ja seeläbi terapeutiline toime väheneda.

Teatud metallikatioone sisaldavate happesust vähendavate ravimite ja toidulisandite toimetel väheneb dolutegraviiri imendumine (vt tabel 1).

Lamivudiin eritub neerude kaudu. Lamivudiini aktiivset renaalset sekretsiooni vahendavad OCT2 ning MATE1 ja MATE-2K (*multidrug and toxin extrusion transporters*). On näidatud, et trimetoprimi (nende transporterite inhibiitor) toimet suureneb lamivudiini plasmakontsentratsioon, kuid mitte kliiniliselt olulisel määral (vt tabel 1). Dolutegraviir on OCT2 ja MATE1 inhibiitor, kuid ristuva ülesehitusega uuringu põhjal oli lamivudiini kontsentratsioon sarnane manustamisel koos dolutegraviiriga või ilma, mis näitab, et dolutegraviir ei mõjuta lamivudiini kontsentratsiooni *in vivo*. Lamivudiin on ka maksa tagasihaarde transporter OCT1 substraat. Kuna maksa kaudu toimival eliminatsioonil on lamivudiini kliirensis vähetähtis roll, ei ole OCT1 inhibeerimisest tingitud ravimite koostoimed suure tõenäosusega kliiniliselt olulised.

Kuigi *in vitro* on lamivudiin BCRP ja P-gp substraat, siis teades selle suurt absoluutset biosaadavust (vt lõik 5.2), ei ole nende väljavoolutransporterite inhibiitoritel tõenäoliselt kliiniliselt olulist mõju lamivudiini kontsentratsioonile.

Dolutegraviiri ja lamivudiini toime teiste ravimite farmakokineetikale

In vivo ei olnud dolutegraviiril toimet CYP3A4 substraadile midasolaamile. *In vivo* ja/või *in vitro* andmete põhjal ei ole oodata dolutegraviiri toimet ükskõik milliste põhiliste ensüümide või transporterite (nt CYP3A4, CYP2C9 ja P-gp) substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (lisateave vt lõik 5.2).

In vitro inhibeeris dolutegraviir renaalseid transportereid OCT2 ja MATE1. *In vivo* täheldati patsientidel kreatiniini kliirensi vähenemist 10...14% võrra (sekretoorne fraktsioon sõltub OCT2 ja MATE1 transpordist). *In vivo* võib dolutegraviiri toimet suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OCT2-st või MATE1-st (nt fampridiin [tuntud ka kui dalfampridiin], metformiin) (vt tabel 1 ja lõik 4.3).

In vitro inhibeeris dolutegraviir renaalseid orgaanilisi sissevoolu anioontransportereid OAT1 ja OAT3. OAT substraadi tenofoviiri *in vivo* farmakokineetikale avaldatava toime puudumise alusel ei ole OAT1 *in vivo* inhibeerimine tõenäoline. OAT3 inhibeerimist ei ole *in vivo* uuritud. Dolutegraviiri toimet võib suurendada nende ravimite plasmakontsentratsioon, mille eritumine sõltub OAT3-st.

In vitro oli lamivudiin OCT1 ja OCT2 inhibiitor; selle kliinilised tagajärjed on teadmata.

Tabelis 1 on toodud tuvastatud ja teoreetilised koostoimed valitud retroviirusevastaste ja mitteretroviirusevastaste ravimitega.

Koostoimete tabel

Tabelis 1 on toodud koostoimed dolutegraviiri, lamivudiini ja samaaegselt manustatavate ravimite vahel (tõus on tähistatud kui „↑“, langus kui „↓“, muutumatu kui „↔“, kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kui „AUC“, maksimaalne täheldatud kontsentratsioon kui „C_{max}“, kontsentratsioon annustamisintervalli lõpus kui „C_t“). Tabel ei ole kõikehõlmav, vaid esindab uuritud ravimrühmi.

Tabel 1: Ravimite koostoimed

Ravimid terapeutilise rühma järgi	Koostoime geomeetriline keskmine muutus (%)	Soovitused seoses koosmanustamisega
Retroviirusevastased ravimid		
<i>Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid</i>		
Etraviriin ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta / dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_τ ↓ 88% Etraviriin ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Etraviriin ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta vähendas dolutegraviiri plasmakontsentratsiooni. Dolutegraviiri soovitatav annus patsientidele, kes võtavad etraviriini ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta, on 50 mg kaks korda ööpäevas. Kuna Dovato on fikseeritud annuseid sisaldav tablett, tuleb ajal, mil samaaegselt manustatakse etraviriini ilma võimendatud proteaasi inhibiitoriteta lisaks manustada dolutegraviiri 50 mg tablett ligikaudu 12 tundi pärast Dovato manustamist (selleks on saadaval dolutegraviiri eraldi ravimvorm, vt lõik 4.2).
Lopinaviir+ritonaviir+etraviriin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_τ ↑ 28% Lopinaviir ↔ Ritonaviir ↔ Etraviriin ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Darunaviir+ritonaviir+etraviriin/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_τ ↓ 36% Darunaviir ↔ Ritonaviir ↔ Etraviriin ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Efavirens/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_τ ↓ 75% Efavirens ↔ (varasemad kontrollandmed) (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Koos efavirensiga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas. Kuna Dovato on fikseeritud annuseid sisaldav tablett, tuleb ajal, mil samaaegselt manustatakse efavirensi lisaks manustada dolutegraviiri 50 mg tablett ligikaudu 12 tundi pärast Dovato manustamist (selleks on saadaval dolutegraviiri eraldi ravimvorm, vt lõik 4.2).
Nevirapiin/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, induktsiooni tõttu on oodata kontsentratsiooni sarnast vähenemist nagu täheldatakse efavirensi puhul)	Koos nevirapiiniga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas. Kuna Dovato on fikseeritud annuseid sisaldav tablett, tuleb ajal, mil samaaegselt manustatakse nevirapiini lisaks manustada dolutegraviiri 50 mg tablett ligikaudu 12 tundi pärast Dovato manustamist

		(selleks on saadaval dolutegraviiri eraldi ravimvorm, vt lõik 4.2).
Rilpiviiriin/dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpiviiriin ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTI-d)</i>		
Tenofoviirdisoproksiil	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofoviir ↔	Kui Dovato't kasutatakse kombinatsioonis tenofoviiri, didanosini, stavudiini või zidovudiiniga, ei ole annuse kohandamine vajalik.
Emtritsitabiin, didanosiin, stavudiin, tenofoviiralafenamiid, zidovudiin	Koostoimeid ei ole uuritud.	Dovato't ei ole soovitatav kasutada koos emtritsitabiini sisaldavate ravimitega, kuna nii lamivudiin (sisaldub Dovato's) kui emtritsitabiin on tsütidiini analoogid (see tähendab rakisestest koostoimete ohtu), vt lõik 4.4.
<i>Proteaasi inhibiitorid</i>		
Atasnaviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atasnaviir ↔ (varasemad kontrollandmed) (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Atasnaviir+ritonaviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atasnaviir ↔ Ritonaviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Tipranaviir+ritonaviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranaviir ↔ Ritonaviir ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Koos tipranaviiri/ritonaviiriga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas. Kuna Dovato on fikseeritud annuseid sisaldav tablett, tuleb ajal, mil samaaegselt manustatakse tipranaviiri/ritonaviiri lisaks manustada dolutegraviiri 50 mg tablett ligikaudu 12 tundi pärast Dovato manustamist (selleks on saadaval dolutegraviiri eraldi ravimvorm, vt lõik 4.2).
Fosamprenaviir+ritonaviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenaviir ↔ Ritonaviir ↔	Fosamprenaviiri/ritonaviiri toime väheneb dolutegraviiri kontsentratsioon, kuid piiratud andmete alusel ei viinud see III faasi uuringutes efektiivsuse vähenemiseni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.

	(UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	
Lopinaviir+ritonaviir/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinaviir ↔ Ritonaviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Darunaviir+ritonaviir/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunaviir ↔ Ritonaviir ↔ (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Teised viirusevastased ained		
Daklatasviir/dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatasviir ↔	Daklatasviiri toimet ei muutunud dolutegraviiri plasmakontsentratsioon kliiniliselt olulisel määral. Dolutegraviir ei muutnud daklatasviiri plasmakontsentratsiooni. Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Ledipasviir/sofosbuvir/ lamivudiin (koos abakaviiriga)	Lamivudiin ↔ Ledipasviir ↔ Sofosbuvir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Sofosbuvir/velpatasviir/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Ribaviriin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Infektsioonivastased ravimid		
Trimetoprim/sulfametoksasool (kotrimoksasool)/lamivudiin (160 mg/800 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul/300 mg ühekordse annusena)	Lamivudiin: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoksasool: AUC ↔ (orgaanilise katioontransporteri inhibeerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Antimükobakteriaalsed ravimid		
Rifampitsiin/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Koos rifampitsiiniga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas. Kuna Dovato on fikseeritud annuseid sisaldav tablett, tuleb ajal, mil samaaegselt manustatakse rifampitsiini lisaks manustada dolutegraviiri 50 mg tablett ligikaudu 12 tundi pärast Dovato manustamist (selleks on saadaval dolutegraviiri eraldi ravimvorm, vt lõik 4.2).
Rifabutiin/dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimine)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Antikonvulsandid		
Karbamasepiin/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% Cτ ↓ 73%	Nende metabolismi indutseerivate ravimitega koosmanustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas. Kuna Dovato on fikseeritud annuseid sisaldav tablett, tuleb ajal, mil samaaegselt manustatakse neid metabolismi indutseerivaid ravimeid lisaks manustada dolutegraviiri 50 mg tablett ligikaudu 12 tundi pärast Dovato manustamist (selleks on saadaval dolutegraviiri eraldi ravimvorm, vt lõik 4.2).
Fenobarbitaal/dolutegraviir Fenütoiin/dolutegraviir Okskarbasepiin/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata langust; oodata on sarnast kontsentratsiooni langust nagu täheldati karbamasepiini puhul)	
Antihistamiinid (histamiini H ₂ -retseptorite blokaatorid)		
Ranitidiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
Tsimetidiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Kliiniliselt olulised koostoimed ei ole tõenäolised.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Tsütotoksilised ravimid		
Kladribiin/lamivudiin	Koostoimeid ei ole uuritud. Lamivudiin inhibeerib <i>in vitro</i> kladribiini rakusisest fosforüülimist ning sellega võib nende ravimite kombineeritud kasutamisel kliinilises praktikas kaasneda kladribiini toime kadumise oht. Mõned kliinilised leiud toetavad samuti võimalikku koostoimet lamivudiini ja kladribiini vahel.	Dovato ja kladribiini samaaegne kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).
Muud		
<i>Sorbitool</i>		
Sorbitooli lahus (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudiin	Lamivudiini suukaudse lahuse üksikannus 300 mg. Lamivudiin: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C_{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Võimaluse korral vältida Dovato pikaajalist koosmanustamist sorbitooli või muid osmoose toimega polüalkohole või monosahhariidalkohole (nt ksülitool, mannitool, laktitool, maltitool) sisaldavate ravimitega. Kui pikaajalist koosmanustamist ei ole võimalik vältida, kaaluda HIV-1 viiruskoormuse sagedasemat kontrollimist.
<i>Kaltsiumikanali blokaatorid</i>		
Fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin)/ dolutegraviir	Fampridiin ↑	Dolutegraviiri samaaegne manustamine võib põhjustada krampe OCT2 transporteri inhibeerimisest tingitud fampridiini plasmakontsentratsiooni suurenemise tõttu; koosmanustamist ei ole uuritud. Fampridiini ja Dovato koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
<i>Antatsiidid ja toidulisandid</i>		
Magneesiumi/alumiiniumi sisaldavad antatsiidid/ dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% (kompleksi seondumine polüvalentsete ioonidega)	Magneesiumi/alumiiniumi sisaldavaid antatsiide ja Dovato't tuleb manustada teatud ajalise vahega (minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne).
Kaltsiumipreparaadid/ dolutegraviir (tühja kõhuga)	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C₂₄ ↓ 39% (kompleksi seondumine polüvalentsete ioonidega)	- Koos toiduga manustamisel võib Dovato't ja kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavaid preparaate või multivitamiine võtta samaaegselt. - Kui Dovato't manustatakse tühja kõhuga, tuleb neid preparaate manustada minimaalselt 2 tundi pärast või 6 tundi enne Dovato manustamist.
Rauapreparaadid/dolutegraviir (tühja kõhuga)	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C₂₄ ↓ 56% (kompleksi seondumine polüvalentsete ioonidega)	Dolutegraviiri kontsentratsiooni siin toodud vähenemist täheldati dolutegraviiri ja nende preparaatide

Multivitamiinid (mis sisaldavad kaltsiumi, rauda ja magneesiumi)/dolutegraviir (tühja kõhuga)	Dolutegraviir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (kompleksi seondumine polüvalentseteioonidega)	koosmanustamisel tühja kõhuga. Kui dolutegraviiri manustati koos kaltsiumi või rauda sisaldavate preparaatidega täis kõhuga, siis toidu mõjul olid kontsentratsiooni väärtused sarnased nendega, mida täheldati dolutegraviiri manustamisel tühja kõhuga.
<i>Prootonpumba inhibiitorid</i>		
Omeprasool	Dolutegraviir ↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Kortikosteroidid</i>		
Prednisoon/dolutegraviir	Dolutegraviir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<i>Diabeediravimid</i>		
Metformiin/dolutegraviir	Metformiin ↑ Dolutegraviir ↔ Manustamisel koos dolutegraviiriga 50 mg üks kord ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Manustamisel koos dolutegraviiriga 50 mg kaks korda ööpäevas: Metformiin AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	Metformiini annuse kohandamist tuleb kaaluda juhul, kui alustatakse või lõpetatakse Dovato samaaegne manustamine koos metformiiniga, et säilitada glükeemiline kontroll. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tuleb Dovato samaaegsel manustamisel kaaluda metformiini annuse kohandamist, sest metformiini kontsentratsiooni suurenemise tõttu on neil patsientidel suurenenud laktatsidoosi tekkeoht (vt lõik 4.4).
<i>Taimsed preparaadid</i>		
Liht-naistepuna/dolutegraviir	Dolutegraviir ↓ (ei ole uuritud, UGT1A1 ja CYP3A ensüümide indutseerimise tõttu on oodata sarnast kontsentratsiooni langust nagu täheldati karbamasepiini puhul)	Koos liht-naistepunaga manustamisel on dolutegraviiri soovitatav annus 50 mg kaks korda ööpäevas. Kuna Dovato on fikseeritud annuseid sisaldav tablett, tuleb ajal, mil samaaegselt manustatakse liht-naistepuna lisaks manustada dolutegraviiri 50 mg tablett ligikaudu 12 tundi pärast Dovato manustamist (selleks on saadaval dolutegraviiri eraldi ravimvorm, vt lõik 4.2).
<i>Suukaudsed kontratseptiivid</i>		
Etüünlöstradiool ja norgestromiin / dolutegraviir	Dolutegraviiri toime: Etüünlöstradiool ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Dolutegraviiri toime: Norgestromiin ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegraviiril ei olnud farmakodünaamilist toimet luteiniseerivale hormoonile (LH), folliikuleid stimuleerivale hormoonile (FSH) ja progesteroonile. Dovato'ga koosmanustamisel ei ole vaja kohandada suukaudsete kontratseptiivide annust.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Dovato't võib kasutada raseduse ajal, kui see on kliiniliselt vajalik.

Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et dolutegraviiri kasutamisel ei esine väärarenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) näitab, et lamivudiin ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Kaksikombinatsiooni kasutamise kohta raseduse ajal andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed).

Dolutegraviiri + lamivudiini kaksikravi ohutust ja efektiivsust ei ole rasedatel uuritud.

Kaks suurt sünnitulemuste seireuuringut (rohkem kui 14 000 raseda andmed) Botswanas (Tsepamo) ja Eswatinis ning muud allikad ei näita neuraalsete defektide riski suurenemist pärast dolutegraviiri kasutamist.

Neuraalsete defektide esinemissagedus üldpopulatsioonis jääb vahemikku 0,5...1 juht 1000 elussünni kohta (0,05...0,1%).

Tsepamo uuringust saadud andmed ei näita neuraalsete defektide levimuse (0,11%) olulist erinevust raseduse ajal dolutegraviiri saanud naiste (rohkem kui 9400 raseda andmed) ja raseduse ajal dolutegraviiri mittesünnitanud rasedate saanud naiste laste (0,11%) või ilma HIV-ta naiste laste (0,07%) vahel.

Eswatini uuringust saadud andmed näitavad neuraalsete defektide ühesugust levimust (0,08%) raseduse ajal dolutegraviiri saanud naiste (rohkem kui 4800 raseda andmed) ja ilma HIV-ta naiste laste seas (0,08%).

Retroviirusevastaste ravimite rasedusregistri (*Antiretroviral Pregnancy Registry*, APR) andmete analüüs rohkem kui 1000 raseda andmetega dolutegraviiri kasutamise kohta esimesel trimestril ja rohkem kui 1000 raseda andmetega lamivudiini kasutamise kohta esimesel trimestril ei näidanud suurte väärarengute riski suurenemist dolutegraviiri ega lamivudiini kasutamisel võrreldes baasesinemuse või HIV-ga naistega. Dolutegraviiri + lamivudiini kasutamise kohta rasedatel APR-i andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed ravimite kasutamise kohta esimesel trimestril).

Dolutegraviiri reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes ei tuvastatud arenguhäireid, kaasa arvatud neuraalsete defekte (vt lõik 5.3).

Inimestel läbib dolutegraviir platsentat. HIV-infektsiooniga rasedatel naistel oli dolutegraviiri kontsentratsiooni mediaan loote nabavädis ligikaudu 1,3 korda suurem võrreldes ema plasmakontsentratsiooniga. On näidatud, et inimestel läbib lamivudiin platsentat.

Dolutegraviiri toime kohta vastsündinutele ei ole piisaval hulgal andmeid.

Loomkatsed lamivudiiniga näitasid varajase embrüonaalse suremuse suurenemist küülikutel, kuid mitte rottidel (vt lõik 5.3).

Loomkatsed näitasid, et lamivudiin võib pärssida rakkudes DNA replikatsiooni (vt lõik 5.3). Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata.

Mitokondriaalne düsfunktsioon

In vitro ja *in vivo* on näidanud, et nukleosiidi ja nukleotiidi analoogid põhjustavad erineva raskusega mitokondrite kahjustust. Mitokondriaalset düsfunktsiooni on kirjeldatud HIV-negatiivsetel väikelastel, kes puutusid nukleosiidi analoogidega kokku üsasiseselt ja/või pärast sündi (vt lõik 4.4).

Imetamine

Dolutegraviir eritub rinnapiima väikeses koguses (on näidatud dolutegraviiri sisalduse mediaani suhet 0,033 rinnapiimas/ema plasmas). Teave dolutegraviiri mõju kohta vastsündinutele/imikutele on ebapiisav.

Enam kui 200 HIV ravi saanud ema/lapse paari põhjal on lamivudiini kontsentratsioon HIV ravi saavate emade rinnaga toidetavate imikute seerumis väga väike ($< 4\%$ ravimi kontsentratsioonist ema seerumis) ja see järjest väheneb mittemääratava tasemeni, kui rinnaga toidetavad lapsed saavad 24 nädala vanuseks. Puuduvad andmed lamivudiini ohutuse kohta manustamisel alla kolme kuu vanustele imikutele.

HIV-infektsiooniga naistel ei soovitata last rinnaga toita, et vältida HIV ülekannet.

Fertiilsus

Puuduvad andmed dolutegraviiri või lamivudiini toime kohta meeste või naiste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ilmnenud dolutegraviiri või lamivudiini toimet isaste või emaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Dovato ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiente tuleb teavitada sellest, et ravi ajal dolutegraviiriga on kirjeldatud peeringlust ja unisust. Hinnates patsiendi autojuhtimise või masinatega töötamise võimet, tuleb arvesse võtta tema kliinilist seisundit ja Dovato kõrvaltoimete profiili.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed on peavalu (3%), kõhulahtisus (2%), iiveldus (2%) ja unetus (2%).

Kõige raskem teatatud kõrvaltoime dolutegraviiri kasutamisel oli ülitundlikkusreaktsioon, mis avaldus lööbe ja raske maksakahjustusena (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on organsüsteemi klassi ja absoluutse esinemissageduse järgi loetletud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kasutamise käigus ilmnunud kõrvaltoimed. Esinemissagedused on klassifitseeritud kui väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Dovato kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina Dovato ja selle üksikkomponentide kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgselt saadud kasutamiskogemuse põhjal

Esinemissagedus	Kõrvaltoime
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired:</i>	
Aeg-ajalt:	neutropeenias, aneemia, trombotsütopeenias
Väga harv:	isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia
Teadmata	sideroblastiline aneemia ¹
<i>Immuunsüsteemi häired:</i>	
Aeg-ajalt:	ülitundlikkus (vt lõik 4.4), immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom (vt lõik 4.4)

<i>Ainevahetus- ja toitumishäired:</i>	
Väga harv:	laktatsidoos
<i>Psühhiaatrilised häired:</i>	
Sage:	depressioon, ärevus, unetus, ebanormaalsed unenäod
Aeg-ajalt:	suitsiidimõtted*, suitsiidikatsed*, paanikahoog * eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus.
Harv:	sooritatud suitsiid* *eriti patsientidel, kellel on anamneesis depressioon või psühhiaatiline haigus.
<i>Närvisüsteemi häired:</i>	
Väga sage:	peavalu
Sage:	pearinglus, unisus
Väga harv:	perifeerne neuropaatia, paresteesia
<i>Seedetrakti häired:</i>	
Väga sage:	iiveldus, kõhulahtisus
Sage:	oksendamine, kõhupuhitus, kõhuvalu/ebamugavustunne kõhupiirkonnas
Harv:	pankreatiit
<i>Maksa ja sapiteede häired:</i>	
Sage:	alaniini aminotransferaasi (ALT) ja/või aspartaadi aminotransferaasi (AST) aktiivsuse suurenemine
Aeg-ajalt:	hepatiit
Harv:	äge maksapuudulikkus ² , bilirubiini sisalduse suurenemine ³
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused:</i>	
Sage:	lööve, sügelus, alopeetsia
Harv:	angioödeem
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused:</i>	
Sage:	liigesvalu, lihassümptomid (sealhulgas lihasvalu)
Harv:	rabdomüolüüs
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:</i>	
Sage:	väsimus
<i>Uuringud:</i>	
Sage:	kreatiinfosfokinaasi (KFK) aktiivsuse suurenemine, kehakaalu tõus
Harv:	amülaasi taseme tõus
¹ Dolutegraviiri sisaldavate raviskeemide kasutamisel on teatatud mööduvast sideroblastilisest aneemiast. Dolutegraviiri roll nende juhtude tekkes on ebaselge.	

² See kõrvaltoime tuvastati turuletulekujärgselt dolutegraviiri kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Esinemissageduse kategooria „harv“ põhineb turuletulekujärgsetel teadetel.

³ Kombinatsioonis transaminaaside aktiivsuse suurenemisega.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Laboratoorsete biokeemiliste näitajate muutused

Dolutegraviiri on seostatud seerumi kreatiniinisalduse suurenemisega esimesel ravinädalal, kui seda manustati koos teiste retroviirusevastaste ravimitega. Seerumi kreatiniinisalduse suurenemine tekkis dolutegraviiri pluss lamivudiiniga ravi esimese nelja nädala jooksul ja püsis muutumatuna 48 nädala vältel. Liidetud GEMINI uuringutes pärast 48 ravinädalat täheldatud keskmine muutus ravieelse väärtusega võrreldes oli 10,3 µmol/l (vahemik -36,3...55,7 µmol/l). Need muutused on seotud dolutegraviiri inhibeeriva toimega kreatiniini transporteritele neerutorukestes. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks ning need ei peegelda glomerulaarfiltratsiooni kiiruse muutust.

B- või C-hepatiidi koinfektsioon

B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel oli lubatud dolutegraviiri monoteraapia III faasi uuringutega liituda juhul, kui ravieelsed maksa biokeemilised näitajad ei ületanud normivahemiku ülempiiri (ULN) rohkem kui 5-kordselt. Üldiselt oli B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel ohutusprofiil sarnane ilma koinfektsioonita patsientidel täheldatuga, kuigi ASAT ja ALAT kõrvalekallete sagedus oli suurem B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientide alarühmas. Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroomile vastavat maksa biokeemiliste näitajate tõusu täheldati mõnedel B- ja/või C-hepatiidi koinfektsiooniga patsientidel dolutegraviirravi alguses, eriti nendel, kelle B-hepatiidi ravi oli peatatud (vt lõik 4.4).

Metaboolsed näitajad

Retroviirusevastase ravi ajal võib tekkida kehakaalu ning vere lipiidide- ja glükoosisisalduse suurenemine (vt lõik 4.4).

Osteonekroos

Teatatud on osteonekroosi juhtumitest, eriti patsientidel, kellel esinevad üldtunnustatud riskifaktorid, kauglearenenud HIV-infektsioon või kes on pikka aega saanud kombineeritud retroviirusevastast ravi. Selle kõrvaltoime esinemissagedus on teadmata (vt lõik 4.4).

Immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom

Raske immuunpuudulikkusega HIV-infektsiooniga patsientidel võib kombineeritud retroviirusevastase ravi alustamise ajal tekkida põletikuline reaktsioon asümptomaatilistele või residuaalsetele oportunistlikele infektsioonidele. Kirjeldatud on ka autoimmuunseid häireid (näiteks Gravesi tõbe ja autoimmuunset hepatiiti); kuid kirjeldatud aeg haigusjuhtude avaldumiseni on varieeruvam ja need võivad ilmneda mitu kuud pärast ravi alustamist (vt lõik 4.4).

Lapsed

Puuduvad lastelt saadud kliiniliste uuringute andmed Dovato toime kohta. Üksiktoimeaineid on uuritud noorukitel (vanuses 12...17 aastat).

Dolutegraviiri või lamivudiini eraldi preparaadi kasutamisel kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega noorukitelt (vanuses 12...17 aastat) saadud piiratud andmete põhjal ei esinenud neil täiendavaid kõrvaltoimeid peale nende, mida täheldati täiskasvanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Dolutegraviiri või lamivudiini ägeda üleannustamise järgselt ei ole tuvastatud spetsiifilisi sümptomeid peale nende, mis on juba loetletud kõrvaltoimete all.

Dovato üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb rakendada toetavat ravi koos vajaliku jälgimisega. Kuna lamivudiin on dialüüsitav, võib üleannustamise raviks kasutada pidevat hemodialüüsi, kuigi seda ei ole uuritud. Kuna dolutegraviir seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole tõenäoline selle märkimisväärne eemaldamine dialüüsi teel.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, viirusvastaste ainete kombinatsioonid HIV-infektsiooni raviks, ATC-kood: J05AR25

Toimemehhanism

Dolutegraviir inhibeerib HIV integraasi, seondudes integraasi aktiivtsentriga ja blokeerides retroviiruse deoksüribonukleiinhappe (DNA) integratsiooni protsessis ahela ülekande etapi, mis on vajalik HIV replikatsioonitsükliks.

Lamivudiin oma aktiivse metaboliidi 5'-trisfosfaadi (TP) (tsütidiini analoog) kaudu inhibeerib HIV-1 ja HIV-2 pöördtranskriptaasi, ühinedes monofosfaadina viiruse DNA ahelaga, mille tulemuseks on ahela katkemine. Lamivudiintrifosfaadi afiinsus peremeesraku DNA polümeraasi suhtes on oluliselt väiksem.

Farmakodünaamilised toimed

Viirusevastane toime rakukultuuris

Dolutegraviiri ja lamivudiini puhul on näidatud replikatsiooni inhibeerivat toimet HIV laboritüvedel ja kliinilistel isolaatidel mitmel rakutüübil, sealhulgas transformeerunud T-raku rakuliinidel, monotsüütide/makrofaagidest lähtuvatel rakuliinidel ning aktiveeritud perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (PBMC) ja monotsüütide/makrofaagide primaarkultuuridel. Ravimikontsentratsioon, mis oli vajalik viiruse replikatsiooni inhibeerimiseks 50% võrra (IC_{50} – pool maksimaalsest inhibeerivast kontsentratsioonist), varieerus sõltuvalt viirusest ja peremeesraku tüübist.

Dolutegraviiri IC_{50} erinevate laboritüvede korral oli perifeerse vere mononukleaarsete rakke kasutades 0,5 nM ja MT-4 rakke kasutades vahemikus 0,7...2 nM. Sarnaseid IC_{50} väärtusi täheldati kliiniliste isolaatide puhul ilma olulise erinevuseta alatüüpide vahel; A-, B-, C-, D-, E-, F- ja G-klaadi ning O-rühma 24 HIV-1 isolaadi seas oli keskmine IC_{50} väärtus 0,2 nM (vahemik 0,02...2,14). 3 HIV-2 isolaadi puhul oli keskmine IC_{50} 0,18 nM (vahemik 0,09...0,61).

Lamivudiini IC_{50} mediaanväärtus või keskmine väärtus HIV-1 laboritüvede korral oli vahemikus 0,007...2,3 μ M. Lamivudiini keskmine IC_{50} HIV-2 laboritüvede (LAV2 ja EHO) korral oli vahemikus 0,16...0,51 μ M. Lamivudiini IC_{50} väärtused HIV-1 alatüüpide (A-G) korral olid vahemikus 0,001...0,170 μ M, O-rühma korral vahemikus 0,030...0,160 μ M ja HIV-2 isolaatide korral vahemikus 0,002...0,120 μ M perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes.

37 ravimata Aafrika ja Aasia patsiendilt isoleeritud HIV-1 tüved (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12 ja alatüüp C või CRF_AC, n=13) olid tundlikud lamivudiini (IC_{50} kordsed muutused < 3,0) suhtes. O-rühma isolaadid viirusevastast ravi mittesaanud patsientidelt olid lamivudiini suhtes äärmiselt tundlikud.

Toime inimese seerumile

100% inimese seerumis oli dolutegraviiri aktiivsuse keskmine kordne nihe 75-kordne, mille tulemuseks oli valgu järgi kohandatud IC₉₀ väärtus 0,064 µg/ml. Terapeutilises annusevahemikus on lamivudiinil lineaarne farmakokineetika ning seonduvus plasmavalkudega on vähene (alla 36%).

Resistentsus

Dovato kasutamine on näidustatud juhul, kui puudub teadaolev või kahtlustatav resistentsus integraasi inhibiitorite klassi ja lamivudiini suhtes (vt lõik 4.1). Informatsiooni saamiseks *in vitro* resistentsuse ja ristresistentsuse kohta teiste integraasi inhibiitorite või NRTI klassi ravimitega lugege palun dolutegraviiri ja lamivudiini ravimi omaduste kokkuvõtet.

Ühelgi kaheistkümnest dolutegraviiri pluss lamivudiini rühma uuritavast ega üheksast dolutegraviiri pluss tenofoviirdisoproksiili/emtritsitabiini fikseeritud annuseid sisaldava kombinatsiooni rühma uuritavast, kes vastasid uuringutes GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543) 144 nädala jooksul viroloogilise ebaõnnestumise kriteeriumidele, ei esinenud ravist tingitud resistentsust integraasi inhibiitorite või NRTI-de suhtes.

Varem ravi mittesaanud patsientidel, kes said IIb ja III faasi uuringutes dolutegraviiri + 2 NRTI-d, ei täheldatud resistentsuse teket integraasi inhibiitorite või NRTI-de suhtes (n=1118, järelkontroll 48...96 nädalat).

Mõju elektrokardiogrammile

Annuste puhul, mis ületasid kliiniliselt kasutatavat annust ligikaudu kolmekordselt, ei täheldatud dolutegraviiri olulist toimet QTc-intervallile. Lamivudiiniga ei ole sarnast uuringut läbi viidud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Varem retroviirusevastast ravi mittesaanud isikud

Dovato efektiivsust toetavad andmed, mis on saadud kahest identsest 148-nädalasest randomiseeritud topeltpimedast mitmekeskuselisest paralleelsete rühmadega samaväärsuse kontrollitud uuringust GEMINI-1 (204861) ja GEMINI-2 (205543). Nendes uuringutes raviti kokku 1433 HIV-1 infektsiooniga varem retroviirusevastast ravi mittesaanud täiskasvanut. Uuringusse kaasatud isikutel olid skriiningul mõõdetud plasma HIV-1 RNA väärtused 1000 koopiat/ml kuni ≤ 500 000 koopiat/ml. Uuritavad randomiseeriti saama kahte ravimit sisaldavat raviskeemi: dolutegraviir 50 mg pluss lamivudiin 300 mg üks kord ööpäevas või dolutegraviir 50 mg pluss tenofoviirdisoproksiil/emtritsitabiin 245/200 mg üks kord ööpäevas. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja kummaski GEMINI uuringus oli plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutanute protsent 48. nädalal (*Snapshot* algoritm ITT-E populatsiooni puhul). Topeltptime ravi jätkus kuni 96. nädalani, millele järgnes avatud ravi kuni 148. nädalani.

Uuringu alguse liitanalüüsi põhjal oli patsientide mediaanvanus 33 aastat, 15% olid naised, 69% valge rassi esindajad, 9%-l esines CDC klassifikatsiooni järgi 3. staadium (AIDS), 20%-l oli HIV-1 RNA > 100 000 koopiat/ml ja 8%-l oli CD4+ rakkude arv vähem kui 200 rakku/mm³; need tunnused olid uuringute ja ravirühmade vahel sarnased.

Uuringute GEMINI-1 ja GEMINI-2 esmase 48. nädala analüüsi põhjal oli dolutegraviiri pluss lamivudiini raviskeem samaväärne dolutegraviiri pluss tenofoviirdisoproksiili/emtritsitabiini fikseeritud annuste kombinatsiooniga (FDC). Seda toetas liitanalüüs, vt tabel 3.

Tabel 3 GEMINI-uuringute randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused 48. nädalal (Snapshot algoritm)

	GEMINI-1 ja GEMINI-2 liitandmed*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FDC N=717
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml	91%	93%
Ravierinevus[†] (95% usaldusvahemikud)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Viroloogilise ravivastuse puudumine	3%	2%
<u>Põhjused</u>		
Viiruse hulk 48. nädalal oli ≥ 50 koopiat/ml	1%	<1%
Ravi lõpetamine efektiivsuse puudumise tõttu	<1%	<1%
Ravi lõpetamine muudel põhjustel, samal ajal kui viiruse hulk oli ≥ 50 koopiat/ml	<1%	<1%
Retroviirusevastase ravi muutus	<1%	<1%
Viroloogiliste andmete puudumine 48. nädalal	6%	5%
<u>Põhjused</u>		
Lõpetas uuringu kõrvaltoime või surma tõttu	1%	2%
Lõpetas uuringu muudel põhjustel	4%	3%
Puuduvad 48. nädala andmed, kuid jätkas uuringus	<1%	0%
HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml uuringu alguse ühismuutujate järgi		
	n/N (%)	n/N (%)
Uuringu alguse viiruse hulk plasmas (koopiat/ml)		
$\leq 100\ 000$	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
$> 100\ 000$	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
Uuringu alguse CD4+ (rakku/ mm³)		
≤ 200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
> 200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
HIV-1 alatüüp		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Muu	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Sugu		
Mehed	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Naised	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Rass		
Valge	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afroameerika päritolu/Aafrika päritolu/muu	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* Liitanalüüsi tulemused olid kooskõlas üksikute uuringute tulemustega, mille puhul saavutati esmane tulemusnäitaja (plasma HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml saavutanute protsendi erinevus 48. nädalal Snapshot algoritmi põhjal dolutegraviiri pluss lamivudiini *versus* dolutegraviiri pluss tenefoviirdisoproksiili/emtritsitabiini FDC puhul). Kohandatud erinevus oli -2,6% (95% CI: -6,7; 1,5) GEMINI-1 ja -0,7% (95% CI: -4,3; 2,9) GEMINI-2 puhul eelnevalt määratletud samaväärsuse piirväärtusega 10%.

[†] Põhineb Cochran-Mantel-Haenszeli (CMH) stratifitseeritud analüüsil, mida kasutas järgmisi stratifikatsioonifaktoreid: plasma HIV-1 RNA ($\leq 100\ 000$ koopiat/ml vs. $> 100\ 000$ koopiat/ml) ja CD4+ rakkude arv (≤ 200 rakku/mm³ vs. > 200 rakku/mm³). Liitanalüüs stratifitseeriti ka uuringu järgi. Hindamisel kasutati samaväärsuse piirväärtust 10%.

N = uuritavate arv igas ravirühmas

GEMINI uuringutes oli 96. nädalal ja 144. nädalal HIV-1 RNA-ga <50 koopiat/ml (Snapshot) osalejate osakaalu kohandatud ravierinevuse 95% usaldusintervalli alumine piir suurem, kui mittehalvemuse piir -10% nii eraldi uuringute kui koondanalüüsi jaoks, vt tabel 4.

Tabel 4 GEMINI uuringute randomiseeritud ravi viroloogilised lõpptulemused 96. ja 144. nädalal (Snapshoti algoritm)

	GEMINI-1 ja GEMINI-2 koondandmed*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/F TC N=717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FT C N = 717
	96. nädal		144. nädal	
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml	86%	90%	82%	84%
Ravirinevus[†] (95% usaldusintervallid)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Viroloogilise vastuse puudumine	3%	2%	3%	3%
<u>Põhjused</u>				
Andmed aknas, ≥ 50 koopia ml	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Katkestas, efektiivsuse puudumine	1%	< 1%	1%	< 1%
Katkestas, muud põhjused, ≥ 50 koopia ml	< 1%	< 1%	< 1%	2%
ART muutus	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Viroloogilised andmed puuduvad 96. nädala/144. nädala aknas	11%	9%	15%	14%
<u>Põhjused</u>				
Katkestas uuringu kõrvaltoime või surma tõttu	3%	3%	4%	4%
Katkestas uuringu muudel põhjustel	8%	5%	11%	9%
Järelkontrolli jaoks kadunud	3%	1%	3%	3%
Tühistas nõusoleku	3%	2%	4%	3%
Kõrvalekalded uuringuplaanist	1%	1%	2%	1%
Arstide otsus	1%	<1%	2%	1%
Puuduvad andmed aknas, osaleb uuringus	0%	< 1%	< 1%	< 1%

* Koondanalüüsi tulemused on kooskõlas individuaalsete uuringute tulemustega.

† Aluseks CMH-stratifitseeritud analüüs koos järgmiste algsete stratifikatsioonitegurite kohandamisega: plasma HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ koopiat/ml vs. $> 100\,000$ koopiat/ml) ja CD4+ rakkude arv (≤ 200 raku/mm³ vs. > 200 raku/mm³). Koondanalüüs stratifitseerid ka uuringu alusel. Hinnatud kasutades mittehaldumuse piiri 10%.

N = Osalejate arv igas ravirühmas.

Keskmine CD4+ T-rakkude arvu suurenemine 144. nädalaks oli 302 rakku/mm³ dolutegraviiri pluss lamivudiini rühmas ja 300 rakku/mm³ dolutegraviiri pluss tenofoviiri/emtritsitabiini rühmas.

Viroloogilise supressiooniga isikud

Dolutegraviiri/lamivudiini efektiivsust viroloogilise supressiooniga isikutele toetavad randomiseeritud avatud uuringust (TANGO [204862]) saadud andmed. Uuringus sai ravi kokku 741 HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud patsienti, kellel puudusid resistentsuse ilmingud NRTI või integraasi inhibiitorite (INSTI) klassi suhtes ning kes said stabiilset supressiivset tenofoviiralafenamiidil põhinevat raviskeemi (TBR). Osalejad randomiseeriti vahekorras 1:1 saama ravi dolutegraviiri/lamivudiini FDC-ga või jätkama TBR-i saamist kuni 200 nädala jooksul. Randomiseerimine stratifitseeriti uuringueelse põhiravimi klassi (proteaasi inhibiitor [PI], INSTI või mittenukleosiidne pöördtranskriptaasi inhibiitor [NNRTI]) järgi. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli osalejate protsent, kellel oli 48. nädalal plasma HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml (viroloogilise ravivastuse puudumine) vastavalt FDA *Snapshot* kategooriale (kohandatud randomiseerimise stratifikatsiooniteguri järgi).

Uuringu alguses oli osalejate vanuse mediaan 39 aastat, 8% olid naised ja 21% mitte valge rassi esindajad, 5%-l oli CDC klass C (AIDS) ja 98%-l oli uuringueelne CD4+ rakkude arv ≥ 200 rakku/mm³; need tunnused olid sarnased ravirühmade vahel. Uuritavad olid saanud retroviirusevastast ravi mediaanselt umbes 3 aastat enne esimest uuringupäeva. Ligi 80% said enne uuringut INSTI-põhist TBR-i (peamiselt elvitegraviir/kobitsistaat).

Esmases 48. nädala analüüsis ei olnud dolutegraviir/lamivudiin halvem TBR-ist; viroloogilise ravivastuse puudumist (HIV-1 RNA ≥ 50 koopiat/ml) täheldati < 1%-l mõlemas rühmas (tabel 5).

Tabel 5 Uuringu TANGO randomiseeritud ravi viroloogilised tulemused 48. nädalal (Snapshot algoritm)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 koopiat/ml*	93%	93%
Viroloogilise ravivastuse puudumine (≥ 50 koopiat/ml)**	<1%	<1%
Ravierinevus[†] (95% usaldusvahemikud)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
<u>Viroloogilise ravivastuse puudumise põhjused:</u>		
Viiruse hulk 48. nädalal oli ≥ 50 koopiat/ml	0%	0%
Ravi lõpetamine efektiivsuse puudumise tõttu	0%	<1%
Ravi lõpetamine muudel põhjustel, samal ajal kui viiruse hulk oli ≥ 50 koopiat/ml	<1%	0%
Retroviirusevastase ravi muutus	0%	0%
<u>Viroloogiliste andmete puudumine 48. nädalal</u>	7%	6%
<u>Põhjused</u>		
Lõpetas uuringu kõrvaltoime või surma tõttu	3%	<1%
Lõpetas uuringu muudel põhjustel	3%	6%
Puuduvad 48. nädala andmed, kuid jätkas uuringus	0%	<1%

*Põhineb 8% samaväärsuse marginaalil; DTG/3TC on 48. nädala teisese analüüsi põhjal samaväärne TBR-iga (uuritavate protsent, kes saavutavad plasma HIV-1 RNA taseme <50 koopiat/ml).

**Põhineb 4% samaväärsuse marginaalil; DTG/3TC on 48. nädala esmase analüüsi põhjal samaväärne TBR-iga (uuritavate protsent, kellel on plasma HIV-1 RNA tase ≥ 50 koopiat/ml).

†Põhineb CMH-stratifitseeritud analüüsil, mida kohandati uuringueelse kolmanda ravimi klassi (PI, NNRTI, INSTI) järgi.

N = uuritavate arv igas ravirühmas; TBR = tenofoviiralafenamiidil põhinev raviskeem.

Ravitulemused ravirühmade vahel 48. nädalal olid sarnased stratifikatsiooniteguri, uuringueelse kolmanda ravimi klassi ning vanuse, soo, rassi, CD4+ rakkude algväärtuse, CDC HIV-infektsiooni staadiumi ja riikide põhjal jaotatud alarühmade puhul. CD4+ rakkude arvu muutuse mediaan võrreldes algväärtusega oli 48. nädalal 22,5 rakku/mm³ uuritavatel, kes läksid üle dolutegraviirile/lamivudiinile, ja 11,0 rakku/mm³ uuritavatel, kes jätkasid TBR-i.

96. nädalal oli uuringus TANGO osalejate osakaal HIV-1 RNA-ga ≥ 50 koopiat/ml (Snapshot) 0,3% ja 1,1% vastavalt dolutegraviiri/lamivudiini ja TBR-i rühmades. Mittehalvemuse piiri 4% alusel jäi dolutegraviir/lamivudiin mittehalvemaks võrreldes TBR-iga, kuna 95% CI ülemine piir kohandatud ravierinevuse jaoks (-2,0%; 0,4%) oli vähem kui 4% ITT E populatsiooni jaoks.

Keskmine muutus võrreldes algsega CD4+ T-rakkude arvus 96. nädalal oli 61 rakku/mm³ dolutegraviiri/lamivudiini rühmas ja 45 rakku/mm³ TBR-i rühmas.

144. nädalal oli isikute osakaal, kelle HIV-1 RNA oli ≥ 50 koopiat/ml (hetkel), vastavalt 0,3% ja 1,3% dolutegraviiri/lamivudiini ja TBR-i rühmas. Arvestades 4% mitteilaväärsusmarginaali, ei olnud dolutegraviir/lamivudiin TBR-st halvem, kuna kohandatud ravi erinevuse 95% CI ülemine piir (-2,4%, 0,2%) ITT E populatsioonis oli ravi puhul alla 4%.

CD4+ T-rakkude arvu mediaanne muutus algtasemest 144. nädalal oli dolutegraviiri/lamivudiini rühmas 36 rakku/mm³ ja TBR rühmas 35 rakku/mm³.

Lapsed

Lastel ja noorukitel ei ole Dovato või dolutegraviiri pluss lamivudiini kaksik kombinatsiooni (eraldi preparaadidena) efektiivsust uuritud.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Dovato'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta HIV-infektsiooni ravi korral.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tühja kõhuga manustamisel saavutati bioekvivalentsus dolutegraviiri C_{max} põhjal, kui Dovato't võrreldi koosmanustatud 50 mg dolutegraviiri ja 300 mg lamivudiiniga. Dolutegraviiri AUC_{0-t} oli 16% suurem Dovato kui koosmanustatud 50 mg dolutegraviiri ja 300 mg lamivudiini puhul. Seda tõusu ei loeta kliiniliselt oluliseks.

Tühja kõhuga manustamisel saavutati bioekvivalentsus lamivudiini AUC põhjal, kui Dovato't võrreldi koosmanustatud 300 mg lamivudiini ja 50 mg dolutegraviiriga. Dovato manustamisel oli lamivudiini C_{max} 32% suurem kui koosmanustatud 300 mg lamivudiini ja 50 mg dolutegraviiri puhul. Lamivudiini suuremaid C_{max} väärtusi ei loeta kliiniliselt olulisteks.

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imenduvad dolutegraviir ja lamivudiin kiiresti. Dolutegraviiri absoluutset biosaadavust ei ole kindlaks määratud. Suukaudselt manustatud lamivudiini absoluutne biosaadavus täiskasvanutel on ligikaudu 80...85%. Dovato kasutamisel on maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aja (t_{max}) mediaan 2,5 tundi dolutegraviiri ja 1 tund lamivudiini puhul, kui ravimit manustatakse tühja kõhuga.

Dolutegraviiri kontsentratsioon oli üldjuhul sarnane tervetel uuritavatel ja HIV-1 infektsiooniga isikutel. HIV-1 infektsiooniga täiskasvanud uuritavatel olid pärast 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas manustamist tasakaalukontsentratsiooni seisundi farmakokineetilised näitajad (geomeetrilised keskmised väärtused [%CV]) populatsiooni farmakokineetiliste analüüside põhjal $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ ja $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pärast lamivudiini korduvat suukaudset manustamist annuses 300 mg üks kord ööpäevas seitsme päeva jooksul on keskmine (CV) tasakaalukontsentratsiooni seisundi C_{max} 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%) ja keskmine (CV) $AUC_{(0-24)}$ 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

Pärast Dovato üksiktableti manustamist koos suure rasvasisaldusega einega suurenesid dolutegraviiri $AUC_{(0-\infty)}$ ja C_{max} vastavalt 33% ja 21% ning lamivudiini C_{max} vähenes 30% võrreldes tühja kõhuga manustamisega. Suure rasvasisaldusega eine ei mõjutanud lamivudiini $AUC_{(0-\infty)}$ väärtusi. Need muutused ei ole kliiniliselt olulised. Dovato't võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Dolutegraviiri näiline jaotusruumala (V_d/F) on 17...20 l. Lamivudiini intravenoosse manustamise uuringute põhjal oli näilise jaotusruumala keskmine väärtus 1,3 l/kg.

In vitro andmete põhjal seondub dolutegraviir ulatuslikult (> 99%) inimese plasmavalkudega. Dolutegraviiri seondumine plasmavalkudega ei sõltu ravimi kontsentratsioonist. Radioaktiivselt märgistatud ravimi kontsentratsioonide suhe täisveres ja plasmas oli keskmiselt 0,441...0,535, mis näitab minimaalset seonduvust vere rakuliste komponentidega. Dolutegraviiri seondumata fraktsioon plasmas suureneb seerumi albumiini madala taseme (< 35 g/l) juures, mida täheldati mõõduka maksakahjustusega uuritavatel. Lamivudiinil on terapeutilise annusevahemiku piirides lineaarne farmakokineetika ja vähene seonduvus plasmavalkudega *in vitro* (< 16...36% seerumi albumiiniga).

Dolutegraviiri ja lamivudiini leidub tserebrospinaalvedelikus (TSV). 13-l varem ravimata isikul, kes said püsiannuses dolutegraviiri koos abakaviiri/lamivudiiniga, oli dolutegraviiri keskmine kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus 18 ng/ml (võrreldav seondumata ravimi plasmakontsentratsiooniga ja suurem kui

IC₅₀). Lamivudiini keskmine TSV/plasmakontsentratsiooni suhe oli 2...4 tundi pärast suukaudset manustamist ligikaudu 12%. Lamivudiini tegelik kesknärvisüsteemi tungimise ulatus ja selle seos kliinilise toimega on teadmata.

Dolutedraviiri leidub naiste ja meeste genitaaltraktis. AUC emakakaela/tupe sekreedis, emakakaela kudedes ja tupe kudedes moodustas 6...10% tasakaalukontsentratsiooni seisundi plasma AUC-st. AUC spermas moodustas 7% ja pärasoole kudedes 17% tasakaalukontsentratsiooni seisundi plasma AUC-st.

Biotransformatsioon

Dolutedraviir metaboliseerub peamiselt UGT1A1 ja vähesel määral CYP3A kaudu (9,7% massitasakaalu uuringus manustatud koguanusest). Dolutedraviir on valdav ringlev ühend plasmas; muutumatul kujul toimeaine eritumine neerude kaudu on vähene (< 1% annusest). 53% suukaudsest koguanusest eritub muutumatul kujul roojaga. Ei ole teada, kas kõik või osa sellest on tingitud imendumata toimeainest või glükuronidaat-konjugaadi eritumisest sapiga; viimane võib edasi laguneda ja moodustada lähteühendi soolevalendikus. 32% suukaudsest koguanusest eritub uriiniga dolutedraviiri glükuroniideetri (18,9% koguanusest), N-dealküülmataboliidi (3,6% koguanusest) ja bensüülsüsiniku oksüdatsioonil moodustuva metaboliidina (3,0% koguanusest).

Lamivudiini eliminatsioonis on metabolismil minimaalne tähtsus. Valdavalt eritub lamivudiin muutumatul kujul neerude kaudu. Metaboolsete koostoitete tekkimise tõenäosus lamivudiiniga on väike ravimi vähese metabolismi tõttu maksas (5...10%).

Ravimite koostoimed

In vitro puudus dolutedraviiril otsene või ilmnes nõrk (IC₅₀ > 50 µM) tsütokroom P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A ensüüme, UGT1A1 või UGT2B7 või transportereid Pgp, BCRP, BSEP, orgaanilisi anioone transportivat polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, OCT1, MATE2-K, hulgiravimresistentsusega seotud valku 2 (MRP2) või MRP4 inhibeeriv toime. *In vitro* ei indutseerinud dolutedraviir ensüüme CYP1A2, CYP2B6 või CYP3A4. Nende andmete põhjal ei ole oodata dolutedraviiri toimet põhiliste ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite farmakokineetikale (vt lõik 4.5).

In vitro ei olnud dolutedraviir inimese OATP1B1, OATP1B3 või OCT1 substraat.

In vitro ei inhibeerinud ega indutseerinud lamivudiin CYP ensüüme (nagu CYP3A4, CYP2C9 või CYP2D6) ning sellel puudus või oli nõrk OATP1B1, OATP1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 või MATE2-K inhibeeriv toime. Seetõttu ei ole oodata lamivudiini mõju nende ensüümide või transporterite substraatideks olevate ravimite plasmakontsentratsioonile.

Lamivudiin ei metaboliseerunud olulisel määral CYP ensüümide kaudu.

Eritumine

Dolutedraviiri terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 14 tundi. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal on näiline suukaudne kliirens (CL/F) HIV-infektsiooniga patsientidel ligikaudu 1 l/h.

Lamivudiini täheldatud eliminatsiooni poolväärtusaeg on 18...19 tundi. Lamivudiini manustamisel annuses 300 mg üks kord ööpäevas oli lamivudiin-TP terminaalne rakusisene poolväärtusaeg 16...19 tundi. Lamivudiini keskmine süsteemne kliirens on ligikaudu 0,32 l/h/kg, millest valdava osa moodustab renaalne kliirens (> 70%), mis toimub orgaanilise katioon-transportüsteemi kaudu. Neerukahjustusega patsientidel läbi viidud uuringutest ilmnes, et neerufunktsiooni häire mõjutab lamivudiini eliminatsiooni. Annuseid tuleb vähendada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min (vt lõik 4.2).

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Randomiseeritud erinevate annuste uuringus (ING111521) avaldus dolutegraviiri monoterapiat saanud HIV-1 infektsiooniga isikutel kiire ja annusest sõltuv viirusevastane toime HIV-1 RNA keskmise langusega $2,5 \log_{10}$ 11. päeval 50 mg annuse kasutamisel. Viirusevastane toime püsis 3...4 päeva pärast viimase annuse manustamist 50 mg rühmas.

Patsientide erirühmad

Lapsed

Dolutegraviiri farmakokineetika 10-l varem retroviirusevastast ravi saanud HIV-1 infektsiooniga noorukil (vanuses 12...17 aastat) näitas, et 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas manustamise järgselt oli dolutegraviiri kontsentratsioon võrreldav 50 mg dolutegraviiri üks kord ööpäevas manustanud täiskasvanutel täheldatuga.

300 mg lamivudiini ööpäevas saanud noorukite kohta on saadud piiratud hulgal andmeid. Farmakokineetilised näitajad on võrreldavad täiskasvanutel täheldatuga.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutelt saadud andmetega näitas, et vanusel puudus kliiniliselt oluline toime dolutegraviiri kontsentratsioonile.

Üle 65-aastastelt inimestelt saadud andmeid dolutegraviiri ja lamivudiini farmakokineetika kohta on vähesel hulgal.

Neerukahjustus

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi dolutegraviiri ja lamivudiini kohta.

Muutumatul kujul toimeaine renaalne kliirens on dolutegraviiri vähetähtis eliminatsioonitee. Dolutegraviiri farmakokineetika uuring viidi läbi raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min). Ei täheldatud farmakokineetika kliiniliselt olulisi erinevusi raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja sobivate tervete kontrollisikute vahel. Dialüüsi saavatel patsientidel ei ole dolutegraviiri kasutamist uuritud, kuigi kontsentratsiooni erinevusi ei ole oodata.

Uuringutest lamivudiiniga on ilmnenu, et neerufunktsiooni häirega patsientidel suureneb plasmakontsentratsioon (AUC) kliirensi aeglustumise tõttu.

Lamivudiini kohta saadud andmete põhjal ei soovitata Dovato't kasutada patsientidel kreatiniini kliirensiga < 30 ml/min.

Maksakahjustus

Farmakokineetilised andmed on saadud eraldi dolutegraviiri ja lamivudiini kohta.

Dolutegraviiri metabolism ja eliminatsioon toimuvad peamiselt maksa kaudu. Dolutegraviiri 50 mg üksikannus manustati 8-le mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh skoor B) patsiendile ja 8-le sobivale tervele täiskasvanud kontrollisikule. Samal ajal kui dolutegraviiri üldkontsentratsioon plasmas oli sarnane, täheldati mõõduka maksakahjustusega patsientidel seondumata dolutegraviiri kontsentratsiooni 1,5...2-kordset suurenemist tervete kontrollisikutega võrreldes. Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Raske maksakahjustuse mõju dolutegraviiri farmakokineetikale ei ole uuritud.

Mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidelt saadud andmed näitavad, et maksafunktsiooni häire ei mõjuta oluliselt lamivudiini farmakokineetikat.

Ravimeid metaboliseerivate ensüümide polümorfism

Puuduvad tõendid selle kohta, et ravimeid metaboliseerivate ensüümide sageli esinev polümorfism muudaks kliiniliselt olulisel määral dolutegraviiri farmakokineetikat. Metaanalüüsi põhjal, milleks kasutati kliinilistes uuringutes tervetelt isikutelt kogutud farmakogenoomika proove, oli dolutegraviiri metabolismi langusega seotud UGT1A1 genotüüpidega isikutel (n=7) 32% väiksem dolutegraviiri kliirens ja 46% suurem AUC kui isikutel, kellel esinevad genotüübid on seotud normaalse UGT1A1 kaudu toimuva metabolismiga (n=41).

Sugu

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid kombineeritud farmakokineetiliste andmetega kliinilistest uuringutest, kus dolutegraviiri või lamivudiini manustati täiskasvanutele kombinatsioonis muu retroviirusevastase raviga, näitasid, et sool puudub kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri või lamivudiini kontsentratsioonile. Puuduvad tõendid, et soo mõju tõttu farmakokineetilistele parameetritele oleks vaja dolutegraviiri või lamivudiini annust kohandada.

Rass

Populatsiooni farmakokineetilised analüüsid kombineeritud farmakokineetiliste andmetega kliinilistest uuringutest, kus dolutegraviiri manustati täiskasvanutele kombinatsioonis muu retroviirusevastase raviga, näitasid, et rassist puudub kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri kontsentratsioonile. Dolutegraviiri farmakokineetika pärast suukaudse üksikannuse manustamist jaapanlastele tundub olevat sarnane lääne (USA) patsientidel täheldatud näitajatega. Puuduvad tõendid, et rassi mõju tõttu farmakokineetilistele parameetritele oleks vaja dolutegraviiri või lamivudiini annust kohandada.

Samaaegne B- või C-hepatiidi infektsioon

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et samaaegsel C-hepatiidi viirusinfektsioonil puudus kliiniliselt oluline mõju dolutegraviiri kontsentratsioonile. Samaaegse B-hepatiidi infektsiooniga patsientide kohta saadud farmakokineetilisi andmeid on piiratud hulgal (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Puuduvad andmed dolutegraviiri ja lamivudiini kombinatsiooni toimete kohta loomadel.

Kartsinogenees ja mutagenees

Dolutegraviir ei olnud mutageenne ega klastogeenne *in vitro* bakteriaalsetes testides ja imetajarakkude kultuuris ning *in vivo* näriliste mikrotuumade testis. Bakteriaalsetes testides ei olnud lamivudiin mutageense toimega, kuid sarnaselt teistele nukleosiidi analoogidele inhibeerib see tsellulaarset DNA replikatsiooni imetajarakkudel teostatud *in vitro* testides, näiteks hiire lümfoomirakkude testis. Lamivudiiniga teostatud kahe *in vivo* roti mikrotuumade testi tulemused olid negatiivsed. *In vivo* uuringutes ei ole lamivudiini genotoksilist toimet leitud.

Dolutegraviiri ja lamivudiini kombinatsiooni kartsinogeenset potentsiaali ei ole uuritud. Dolutegraviir ei olnud kartsinogeenne hiirte ja rottidega läbi viidud pikaajalistes uuringutes. Pikaajalistes kartsinogeensuse uuringutes hiirte ja rottidega ei ole suukaudse lamivudiini kartsinogeenset toimet täheldatud.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringud

Reproduktsioonitoksilisuse loomkatsetes läbisid dolutegraviir ja lamivudiin platsentat.

Dolutegraviiri suukaudne manustamine tiinetele rottidele annustes kuni 1000 mg/kg ööpäevas 6. kuni 17. gestatsioonipäevani ei olnud toksiline emasloomale ega põhjustanud arengutoksilisust või teratogeensust (37,2-kordne inimesel 50 mg üksikannuse tühja kõhuga manustamisel saavutatav kliiniline ekspositsioon AUC alusel). Dolutegraviiri suukaudne manustamine tiinetele küülikutele annustes kuni 1000 mg/kg/ööpäevas 6.-18. gestatsioonipäevani ei põhjustanud arengutoksilisust ega teratogeensust (0,55-kordne inimesel 50 mg üksikannuse tühja kõhuga manustamisel saavutatav kliiniline ekspositsioon AUC alusel). Küülikutel täheldati 1000 mg/kg manustamisel (0,55-kordne inimesel 50 mg üksikannuse tühja

kõhuga manustamisel saavutatav kliiniline ekspositsioon AUC alusel) toksilist toimet emasloomale (vähenenud toidu tarbimine, harv roojamine/urineerimine või selle puudumine, kaaluiibe pärssimine).

Lamivudiin ei olnud loomkatsetes teratogeenne, kuid on põhjustanud embrüo varajast hukkumist küülikutel suhteliselt madalate süsteemse kontsentratsiooni väärtuste juures, mis on võrreldavad inimestel saavutatuga. Rottidel ei põhjustanud ravim vastavat toimet ka väga suurte annuste kasutamisel.

Rottidega teostatud fertiilsusuuringutest ilmnes, et dolutegraviiril ja lamivudiinil puudub mõju isas- ja emasloomade viljakusele.

Korduvtoksilisus

Dolutegraviiri suurte annuste pikaajalise igapäevase kasutamise toimet on hinnatud suukaudsete annuste korduvtoksilisuse uuringutes rottidel (kuni 26 nädalat) ja ahvidel (kuni 38 nädalat). Dolutegraviiri esmane toime oli seedetrakti talumatus või ärritus rottidel ja ahvidel annuste juures, mille puhul saavutatakse süsteemne ekspositsioon, mis on vastavalt ligikaudu 28,5 ja 1,1 korda suurem 50 mg üksikannuse tühja kõhuga manustamisel inimesel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC alusel. Kuna seedetrakti talumatus arvatakse olevat tingitud toimeaine paiksest toimest, on sobiv selle toksilise toime ohutuspiire määrata mg/kg või mg/m² baasil. Seedetrakti talumatus tekkis ahvidel inimese mg/kg baasil ekvivalentsest annusest (50 kg kaaluv inimene, kes manustab 50 mg annuse) 30 korda suuremate ja inimese mg/m² baasil ekvivalentsest annusest 11 korda suuremate annuste kasutamisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat
Mannitool (E421)
Povidoon (K29/32)
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Makrogool
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Pudel

4 aastat.

Blister

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pudel

Läbipaistmatud valged HDPE (suure tihedusega polüetüleenist) pudelid, mis on suletud polüpropüleenist lastekindla korgiga ja mille suue on kaetud induktsoonkuumutusega suletud polüetüleenkattega. Igas pakendis on üks pudel, mis sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakendid sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 tabletiga pudelit).

Blister

Blistrid, mis koosnevad polüklorotrifluoroetüleenist, mille mõlemad pooled on lamineeritud polüvinüülkloriidkilega (PVC) ja mis on suletud lastekindla alumiiniumkattekilega, kasutades kuumsulglakki. Iga 30 õhukese polümeerikattega tableti blisterite pakend koosneb neljast blisterist, mis sisaldavad 7 õhukese polümeerikattega tabletti, ja ühest blisterist, mis sisaldab 2 õhukese polümeerikattega tabletti.

Mitmikpakendid sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 tabletiga blisterit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 1. juuli 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. märts 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded (PSUR)

Nõuded asjaomase ravimi PSURi esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI VÄLISKARP (AINULT ÜSIKPAKENDID)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1370/001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

dovato

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI VÄLISKARP (AINULT MITMIKPAKENDID – *BLUE BOX*’IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 90 tabletti (kolm 30 tabletiga pakendit)

3×30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1370/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

dovato

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*ITA – MITMIKPAKENDI KOMPONENT)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1370/002

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

dovato

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

ViiV Healthcare BV

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRITE VÄLISKARP (AINULT ÜKSIKPAKENDID)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti

×4 piktogrammiga tekst 7 tabletiga blisteril

×1 piktogrammiga tekst 2 tabletiga blisteril

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1370/003

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

dovato

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRITE VÄLISKARP (AINULT MITMIKPAKENDID – *BLUE BOX*IGA)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 90 tabletti (kolm 30 tabletiga pakendit)

3×30 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1370/004

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

dovato

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRITE VAHEKARP (ILMA *BLUE BOX*ITA – MITMIKPAKENDI KOMPONENT)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 tabletti. Mitmikpakendi komponent, ei müüda eraldi.

×4 piktogrammiga tekst 7 tabletiga blisteril

×1 piktogrammiga tekst 2 tabletiga blisteril

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1370/004

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

dovato

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRI ETIKETT (7 tabletiga blisterpakend)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA

ViiV Healthcare BV

3. KÕLBLIK KUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Esmasp.
Teisip.
Kolmap.
Neljap.
Reede.
Laup.
Pühap.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**BLISTRI ETIKETT (2 tabletiga blisterpakend)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid
dolutegraviir/lamivudiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

ViiV Healthcare BV

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Päev tühi lahter nädalapäeva kirjutamiseks
Päev tühi lahter nädalapäeva kirjutamiseks

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Dovato 50 mg/300 mg õhukese polümeerikattega tabletid dolutegraviir/lamivudiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Dovato ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dovato võtmist
3. Kuidas Dovato't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dovato't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Dovato ja milleks seda kasutatakse

Dovato on ravim, mis sisaldab kahte toimeainet, dolutegraviiri ja lamivudiini, mida kasutatakse inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV) nakkuse raviks. Dolutegraviir kuulub retroviirusevastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *integraasi inhibiitoriteks (INI-d)*, ja lamivudiin kuulub retroviirusevastaste ravimite rühma, mida nimetatakse *nukleosiidseteks pöördtranskriptaasi inhibiitoriteks (NRTI-d)*.

Dovato't kasutatakse HIV raviks täiskasvanutel ja üle 12-aastastel lastel, kes kaaluvad vähemalt 40 kg.

Dovato ei ravi HIV-nakkusest terveks; see hoiab viiruse hulga organismis madalal tasemel. See aitab säilitada CD4-rakkude arvu veres. CD4-rakud on sellist tüüpi valgeverelibled, mis aitavad organismil nakkuse vastu võidelda.

Kõik ei reageeri Dovato'ga ravile ühtemoodi. Arst jälgib teie ravi tõhusust.

2. Mida on vaja teada enne Dovato võtmist

Dovato't ei tohi võtta,

- kui olete dolutegraviiri või lamivudiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline (ülitundlik)**.
- kui te võtate ravimit, mida nimetatakse **fampridiiniks** (tuntud ka kui dalfampridiin; kasutatakse hulgiskleroosi raviks).

→ Kui arvate, et midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mõnedel inimestel, kes võtavad Dovato't või teisi kombineeritud HIV ravimeid, on suurem risk tõsiste kõrvaltoimete tekkeks kui teistel. Te peate olema eriti tähelepanelik:

- kui teil on mõõdukas või raske maksahaigus;
- kui te olete kunagi põdenud maksahaigust, sealhulgas B- või C-hepatiiti (kui teil esineb B-hepatiidi nakkus, ärge lõpetage Dovato võtmist ilma arsti soovituseta, sest hepatiit võib ägeneda);
- kui teil on probleeme neerudega.

- Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage enne Dovato kasutamist nõu oma arstiga**. Te võite ravimi võtmise ajal vajada lisakontrolli, sh vereanalüüse. Lisateave vt lõik 4.

Allergilised reaktsioonid

Dovato sisaldab dolutegraviiri. Dolutegraviiri võib põhjustada tõsist allergilist reaktsiooni, mida nimetatakse *ülitundlikkusreaktsiooniks*. Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Dovato võtmise ajal tähelepanu pöörata.

- **Lugege teavet „Allergilised reaktsioonid“** käesoleva infolehe lõigus 4.

Pöörake tähelepanu olulistele sümptomitele

Mõnedel HIV-nakkuse vastaseid ravimeid võtvatel inimestel võivad tekkida muud seisundid, mis võivad olla tõsised. Nendeks on:

- infektsioonide ja põletiku sümptomid;
- liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid.

Te peate teadma, millised on olulised nähud ja sümptomid, millele tuleb Dovato võtmise ajal tähelepanu pöörata.

- **Lugege teavet „Muud võimalikud kõrvaltoimed“** käesoleva infolehe lõigus 4.

Lapsed ja noorukid

See ravim ei ole ette nähtud kasutamiseks alla 12-aastastel lastel ja alla 40 kg kaaluvatel noorukitel, sest ravimit ei ole nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Dovato

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Dovato't koos järgmise ravimiga:

- fampridiin (tuntud ka kui dalfampridiin), mida kasutatakse **hulgiskleroosi** raviks.

Mõned ravimid võivad mõjutada Dovato toimet või suurendada tõenäosust kõrvaltoimete tekkeks. Dovato võib samuti mõjutada teatud teiste ravimite toimet.

Teavitage oma arsti sellest, kui võtate mõnda ravimit järgmisest loetelust:

- metformiin, mida kasutatakse **diabeedi** raviks.
- **antatsiidideks** nimetatud ravimid, mida kasutatakse **seedehäirete** ja **kõrvetiste** raviks. **Ärge võtke antatsiidi** 6 tunni jooksul enne Dovato võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Dovato võtmist (vt ka lõik 3 „Kuidas Dovato't võtta“).
- kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavad preparaadid või multivitamiinid. **Kui te võtate Dovato't koos toiduga**, võite kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavaid preparaate või multivitamiine võtta samaaegselt Dovato'ga. **Kui te ei võta Dovato't koos toiduga, ärge võtke kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavaid preparaate või multivitamiine** 6 tunni jooksul enne Dovato võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Dovato võtmist (vt ka lõik 3 „Kuidas Dovato't võtta“).
- emtritsitabiin, etraviriin, efavirens, nevirapiin või tipranaviir/ritonaviir, mida kasutatakse **HIV-nakkuse** raviks.
- sorbitooli ja teisi suhkuralkohole (nt ksüliitool, mannitool, laktitool või maltitool) sisaldavad ravimid (tavaliselt vedelikud), mida kasutatakse regulaarselt.
- kladribiin, mida kasutatakse **leukeemia** või **hulgiskleroosi** raviks.
- rifampitsiin, mida kasutatakse tuberkuloosi ja teiste **bakteriaalsete infektsioonide** raviks.
- fenütoiin ja fenobarbitaal, mis on **epilepsiaravimid**.
- okskarbacepiin ja karbamasepiin, mida kasutatakse **epilepsia** või **bipolaarse häire** raviks.
- **liht-naistepuna** (*Hypericum perforatum*), mis on taimne preparaat **depressiooni** raviks.

- Kui te võtate mõnda neist ravimitest, **teavitage oma arsti või apteekrit**. Teie arst võib otsustada, et vajate annuse muutmist või täiendavat kontrolli.

Rasedus

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda:

- **Rääkige oma arstiga** Dovato võtmisega seotud ohtudest ja kasust.

Kui te jääte rasedaks või kavatsete rasestuda, teavitage sellest otsekohe oma arsti. Arst vaatab üle teie ravi. Ärge lõpetage Dovato võtmist ilma arstiga nõu pidamata, sest see võib olla kahjulik teile ja teie veel sündimata lapsele.

Imetamine

HIV-infektsiooniga elavatel naistel **ei soovitata** imetada, sest HIV-infektsioon võib rinnapiimaga imikule edasi kanduda.

Dovato's sisalduvad koostisained võivad väikeses koguses erituda ka rinnapiima.

Kui te imetate või plaanite imetamist, **arutage seda** oma arstiga **võimalikult kiiresti**.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Dovato võib põhjustada peeringlust ja muid tähelepanuvõimet mõjutavaid kõrvaltoimeid.

→ Ärge juhtige autot ega töötage masinatega, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

Dovato sisaldab naatriumit

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

3. Kuidas Dovato't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

- Dovato soovitatav annus on **üks tablett üks kord ööpäevas**.

Neelake tablett koos väheses vedelikuga. Dovato't võib võtta koos toiduga või ilma.

Dovato 30-päevane blisterpakend sisaldab nelja 7 tabletiga blisterriba ja ühte 2 tabletiga blisterriba. Et aidata jälgida ravimi võtmist 30 päeva jooksul, sisaldavad 7 tabletiga blisterribad prinditud nädalapäevi ja 2 tabletiga blisterriba sisaldab kahte tühja lahtrit, kuhu saate kirjutada vastava päeva.

Kasutamine noorukitel

Noorukid vanuses 12...17 aastat ja kehakaaluga vähemalt 40 kg võivad võtta täiskasvanu annuse, milleks on üks tablett üks kord ööpäevas.

Antatsiidid

Antatsiidid, mida kasutatakse seedehäirete ja kõrvetiste raviks, võivad takistada Dovato imendumist ja muuta selle toime vähem tõhusaks.

Ärge võtke antatsiidi 6 tunni jooksul enne Dovato võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Dovato võtmist.

Teisi mao happesust vähendavaid ravimeid (nagu ranitidiin ja omeprasool) võite võtta Dovato'ga samaaegselt.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet mao happesust vähendavate ravimite kasutamise kohta koos Dovato'ga.

Kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavad preparaadid või multivitamiinid

Kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavad preparaadid või multivitamiinid võivad takistada Dovato imendumist ja muuta selle toime vähem tõhusaks.

Kui te võtate Dovato't koos toiduga, võite kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavaid preparaate või multivitamiine võtta samaaegselt Dovato'ga. Kui te ei võta Dovato't koos toiduga, ärge võtke kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavaid preparaate või multivitamiine 6 tunni jooksul enne Dovato võtmist või vähemalt 2 tundi pärast Dovato võtmist.

→ Pidage nõu oma arstiga, et saada lisateavet kaltsiumi, rauda või magneesiumi sisaldavate preparaatide või multivitamiinide kasutamise kohta koos Dovato'ga.

Kui te võtate Dovato't rohkem, kui ette nähtud

Kui te võtate liiga palju Dovato tablette, **võtke otsekohe ühendust oma arsti või apteekriga**. Võimalusel näidake neile Dovato pakendit.

Kui te unustate Dovato't võtta

Kui te unustate annuse võtmata, siis võtke see niipea kui meelde tuleb. Ent kui järgmise annuse võtmiseni on aega vähem kui 4 tundi, siis jätke unustatud annus võtmata ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Seejärel jätkake ravi nagu varem.

→ **Ärge võtke kahekordset annust**, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Ärge lõpetage Dovato võtmist ilma arstiga nõu pidamata

Võtke Dovato't senikaua, kui arst soovitab. Ärge lõpetage ravi, kui arst ei ole seda soovitanud. Dovato'ga ravi lõpetamine võib mõjutada teie tervist ja seda, kuidas edasine ravi toimib.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki, **seega on väga tähtis rääkida arstile kõikidest tervisliku seisundi muutustest**.

Allergilised reaktsioonid

Dovato sisaldab dolutegraviiri. Dolutegraviir võib põhjustada tõsist allergilist reaktsiooni, mida nimetatakse *ülitundlikkusreaktsiooniks*. See on dolutegraviiri võtvatel inimestel aeg-ajalt esinev reaktsioon (võib tekkida kuni ühel inimesel sajast). Kui teil tekib mõni järgnevalt loetletud sümptomitest:

- nahalööve,
- kõrge kehatemperatuur (palavik),
- energiapuudus (väsimus),
- turse, mõnikord näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust,
- lihas- või liigesvalu,

→ **pöörduge otsekohe arsti poole**. Arst võib otsustada, et teeb analüüsid teie maksa- ja neerutalitluse või verepildi kontrollimiseks ning võib öelda, et lõpetaksite Dovato võtmise.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel inimesel kümnest**:

- peavalu,
- kõhulahtisus
- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel kümnest**:

- depressioon (sügava kurbuse ja väärtusetuse tunne),
- lööve,
- sügelus,
- oksendamine,
- kõhuvalu või ebamugavustunne kõhupiirkonnas,
- kehakaalu tõus
- kõhupuhitus (kõhugaasid),
- pearinglus,
- unisus,
- unehäired (unetus),
- ebatavalised unenäod,
- energiapuudus (väsimus),
- juuste väljalangemine,
- ärevus,

- liigesevalu,
- lihasvalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mida näitavad vereanalüüsid:

- maksaensüümide (*aminotransferaaside*) aktiivsuse suurenemine,
- lihasensüümide (*kreatinfosfokinaasi*) aktiivsuse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel sajast**:

- maksapõletik (*hepatiit*),
- enesetapukatse (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme),
- enesetapumõtted (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme)
- paanikahoog.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mida näitavad vereanalüüsid:

- vere hüübimises osalevate rakkude arvu langus (*trombotsütopeen*),
- madal punaste vereliblede (*aneemia*) või valgete vereliblede arv (*neutropeen*).

Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel tuhandest**:

- maksapuudulikkus (nähtudeks võivad olla naha ja silmavalgete kollasus või ebatavaliselt tume uriin),
- turse, mõnikord näo või suu turse (*angioödeem*), mis põhjustab hingamisraskust,
- kõhunäärme põletik (*pankreatiit*),
- lihaskoe lagunemine,
- enesetapp (eriti patsientidel, kellel on varem esinenud depressiooni või vaimse tervise probleeme).

→ **Teatage kohe oma arstile**, kui teil esineb ükskõik milliseid vaimse tervise probleeme (lugege ka teiste vaimse tervise probleemide kohta eestpoolt).

Harva esinevad kõrvaltoimed, mida näitavad vereanalüüsid:

- bilirubiinisalduse suurenemine (maksafunktsiooni test)
- *amülaasiks* nimetatud ensüümi aktiivsuse suurenemine.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel kümnest tuhandest**:

- laktatsidoos (liigne piimhappe kogus veres),
- tuimus, kihelustunne nahal,
- nõrkustunne jäsemetes.

Väga harva esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- luuüdi ei ole võimeline tootma uusi punaseid vereliblesid (*isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia*).

Esinemissagedus teadmata

Ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel:

- haigusseisund, mille puhul punased verelibleid ei moodustu nii nagu peaks (*sideroblastiline aneemia*).

Muud võimalikud kõrvaltoimed

HIV kombinatsioonravi saavatel inimestel võivad tekkida ka muud kõrvaltoimed.

Infektsiooni- ja põletikunähud

Kaugelearenenud HIV-nakkuse ehk AIDS-iga inimestel on nõrk immuunsüsteem ja neil võivad suurema tõenäosusega tekkida tõsised infektsioonid (oportunistlikud infektsioonid). Sellised reaktsioonid võisid eelnevalt olla „varjatud“, mida nõrk immuunsüsteem enne ravi alustamist ei avastanud. Pärast ravi alustamist muutub immuunsüsteem tugevamaks ja võib hakata infektsioonide vastu võitlema, mille tagajärjel võivad tekkida infektsiooni- ja põletikunähud. Sümptomiteks on tavaliselt palavik ja mõned järgnevalt loetletud nähud:

- peavalu,
- kõhuvalu,
- hingamisraskus.

Harvadel juhtudel võib immuunsüsteem tugevamaks muutudes rünnata ka organismi terveid kudesid (*autoimmuunhäired*). Autoimmuunhäirete sümptomid võivad tekkida mitu kuud pärast HIV-nakkuse ravi alustamist. Sümptomid võivad olla järgmised:

- südamepekslemine (kiire või ebakorrapärane südame tegevus) või värinad,
- hüperaktiivsus (ülemäärane rahutus ja liikumine),
- nõrkus, mis saab alguse kätest ja jalgadest ning liigub edasi kehatüve poole.

Kui teil tekivad ükskõik millised infektsiooninähud või kui te märkate mõnda ülalloetletud sümptomitest:
→ **Rääkige sellest otsekohe oma arstile.** Ärgе võtke ilma arsti soovituseta mingeid infektsioonivastaseid ravimeid.

Liigesvalu, -jäikus ja luuprobleemid

Mõnedel HIV kombinatsioonravi saavatel patsientidel areneb luuhaigus nimega *osteonekroos*. See on luukoe püsiv kahjustus, mille põhjuseks on luu verevarustuse lakkamine. See haigus võib suurema tõenäosusega tekkida patsientidel:

- kui nad on kombinatsioonravi saanud pikka aega;
- kui nad võtavad samaaegselt põletikuvastaseid ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks;
- kui nad tarvitavad alkoholi;
- kui nende immuunsüsteem on väga nõrk;
- kui nad on ülekaalulised.

Osteonekroosi sümptomid on:

- liigesjäikus;
- liigesvalud (eriti puusas, põlves või õlas);
- liikumisraskused.

Kui teil tekib mõni neist sümptomitest:

→ **pidage nõu oma arstiga.**

Toime kehakaalule, vererasvadele ja veresuhkrule:

HIV ravi ajal võib suureneda kehakaal ning vererasvade ja veresuhkru sisaldus. See on osaliselt seotud tervise ja eluviisi taastumisega ning mõnikord HIV ravimite endaga. Arst uurib teid nende muutuste suhtes.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dovato't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärgе kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudelil või blistril pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Dovato sisaldab

- Toimeained on dolutegraviir ja lamivudiin. Üks tablett sisaldab naatriumdolutegraviiri koguses, mis vastab 50 mg dolutegraviirile, ja 300 mg lamivudiini.
- Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, magneesiumstearaat, mannitool (E421), povidoon (K29/32), naatriumstearüülfumaraat, hüpromelloos (E464), makrogool, titaandioksiid (E171).

Kuidas Dovato välja näeb ja pakendi sisu

Dovato õhukese polümeerikattega tabletid on ovaalsed kaksikkumerad valged tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „SV 137“.

Õhukese polümeerikattega tabletid on lastekindla korgiga suletud pudelites või lastekindlates blistrites.

Pudel

Üks pudel sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti.

Saadaval on ka mitmikpakendid, mis sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 õhukese polümeerikattega tabletiga pudelit).

Blister

Iga blisterite pakend sisaldab 30 õhukese polümeerikattega tabletti, mis koosneb 4 blistrist, mis sisaldavad 7 õhukese polümeerikattega tabletti, ja 1 blister, mis sisaldab 2 õhukese polümeerikattega tabletti. Ainult kahe tabletiga blisterriba jaoks on blisterriba mõlemale poolele tahtlikult lisatud tühi lahter.

Saadaval on ka mitmikpakendid, mis sisaldavad 90 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 30 õhukese polümeerikattega tabletiga blisterite pakendit).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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
viiv.med.info@viivhealthcare.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@viivhealthcare.com

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

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
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV

Tel: + 421 800500589

Italia

ViiV Healthcare S.r.l

Tel: + 39 (0)45 7741600

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

Τηλ: + 357 80070017

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)8 638 93 00

info.produkt@gsk.com

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.