

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Dovato 50 mg/300 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravnatrija i 300 mg lamivudina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Ovalna, bikonveksna, bijela, filmom obložena tableta dimenzija približno 18,5 x 9,5 mm, s utisnutom oznakom „SV 137” na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Dovato je indiciran za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije tipa 1 (HIV-1) u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji nemaju potvrđenu ni suspektnu rezistenciju na skupinu inhibitora integraze ili lamivudin (vidjeti dio 5.1).

### 4.2 Doziranje i način primjene

Dovato moraju propisati liječnici s iskustvom u liječenju HIV infekcije.

#### Doziranje

*Odrasli i adolescenti (stariji od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg)*

Preporučena doza lijeka Dovato u odraslih i adolescenata je jedna tableta od 50 mg/300 mg jedanput na dan.

#### *Prilagodbe doze*

Dostupna je zasebna formulacija dolutegravira za slučajeve kada je potrebna prilagodba doze zbog interakcija s drugim lijekovima (npr. rifampicinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, gospinom travom, etravirinom [bez pojačanih inhibitora proteaze], efavirenzom, nevirapinom ili tipranavirom/ritonavinom, vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U tim slučajevima liječnik treba pročitati informacije o lijeku za tu formulaciju dolutegravira.

#### *Propuštene doze*

Ako bolesnik propusti dozu lijeka Dovato, treba je uzeti što je prije moguće, pod uvjetom da je do sljedeće doze preostalo najmanje 4 sata. Ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, bolesnik ne smije uzeti propuštenu dozu, nego samo nastaviti s primjenom lijeka prema uobičajenom rasporedu.

#### *Starije osobe*

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lijeka Dovato u bolesnika u dobi od 65 ili više godina. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ne preporučuje se primjena lijeka Dovato u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min (vidjeti dio 5.2). Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije. Međutim, izloženost lamivudinu je značajno povećana u bolesnika s klirensom kreatinina < 50 ml/min (vidjeti dio 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij A ili B). Nema dostupnih podataka o bolesnicima s teškim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij C), pa u tih bolesnika Dovato treba primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Dovato u djece mlađe od 12 godina i u adolescenata tjelesne težine manje od 40 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Peroralna primjena.

Dovato se može uzimati s hranom ili bez nje (vidjeti dio 5.2).

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena s lijekovima s uskim terapijskim širinama, koji su supstrati prijenosnika organskog kationa (OCT) 2, uključujući ali nije ograničeno na fampridin (također poznat kao dalfampridin; vidjeti dio 4.5).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene dolutegravira prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje su se manifestirale osipom, sustavnim simptomima te ponekad poremećajem funkcije organa, uključujući teške jetrene reakcije. Primjena lijeka Dovato i drugih suspektnih lijekova mora se odmah prekinuti ako se pojave znakovi ili simptomi reakcija preosjetljivosti (uključujući, između ostaloga, težak osip ili osip praćen povišenim vrijednostima jetrenih enzima, vrućicu, opću malaksalost, umor, bolove u mišićima ili zglobovima, mjehuriće, oralne lezije, konjunktivitis, edem lica, eozinofiliju i angioedem). Treba pratiti klinički status, uključujući jetrene aminotransferaze i bilirubin. Odstavljanje prekida liječenja lijekom Dovato ili drugim suspektnim djelatnim tvarima nakon pojave preosjetljivosti može uzrokovati po život opasnu alergijsku reakciju.

### Tjelesna težina i metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja tjelesne težine te povišenja razine lipida i glukoze u krvi. Takve promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i načinom života. U nekim slučajevima postoje dokazi o učinku liječenja na vrijednosti lipida i tjelesnu težinu. Za praćenje vrijednosti lipida i glukoze u krvi dane su preporuke u utvrđenim smjernicama za liječenje HIV-a. Poremećaje vrijednosti lipida treba liječiti na klinički odgovarajući način.

### Bolest jetre

Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C koji se liječe kombiniranom antiretrovirusnom terapijom izloženi su povećanom riziku od teških jetrenih nuspojava, koje mogu imati smrtni ishod. U slučaju istodobne primjene antivirusne terapije za hepatitis B ili C pročitajte i relevantne informacije o lijeku za te lijekove.

Dovato sadrži lamivudin, koji djeluje protiv hepatitisa B. Dolutegravir nema takvo djelovanje. Zbog visokog rizika od razvoja rezistencije virusa hepatitisa B na liječenje, monoterapija lamivudinom obično se ne smatra prikladnim liječenjem za hepatitis B. Stoga, ako se Dovato primjenjuje u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B, u načelu je potrebno uvesti dodatni antivirusni lijek. Treba slijediti smjernice za liječenje.

Ako se u bolesnika istodobno zaraženih virusom hepatitisa B (HBV) prekine liječenje lijekom Dovato, preporučuje se periodičko praćenje nalaza testova jetrene funkcije i biljega replikacije HBV-a jer prekid primjene lamivudina može dovesti do akutne egzacerbacije hepatitisa.

Budući da je u bolesnika s otprije postojećom jetrenom disfunkcijom, uključujući kronični aktivni hepatitis, zabilježena povećana učestalost poremećaja jetrene funkcije tijekom kombinirane antiretrovirusne terapije, te bolesnike treba nadzirati u skladu sa standardnom praksom. Pojave li se u tih bolesnika znakovi pogoršanja jetrene bolesti, mora se razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja.

### Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene te uzrokovati ozbiljna klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Takve su se reakcije obično javljale unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije i pneumonija čiji je uzročnik *Pneumocystis jirovecii* (koja se često naziva PCP). Svaki upalni simptom potrebno je procijeniti i po potrebi započeti liječenje. U uvjetima imunološke reaktivacije prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito, pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja.

U nekih bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C su na početku liječenja dolutegravirom primijećena povišenja vrijednosti biokemijskih parametara jetrene funkcije koja odgovaraju sindromu imunološke rekonstitucije. U bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C preporučuje se praćenje biokemijskih parametara jetrene funkcije (vidjeti odlomak 'Bolest jetre' naveden ranije u ovom dijelu kao i dio 4.8).

### Mitohondrijska disfunkcija nakon izlaganja lijeku *in utero*

Nukleozidni i nukleotidni analozi mogu u različitoj mjeri utjecati na mitohondrijsku funkciju, a taj je utjecaj najizraženiji kod primjene stavudina, didanozina i zidovudina. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske disfunkcije u HIV negativne dojenčadi koja je *in utero* i/ili nakon rođenja bila izložena nukleozidnim analozima, a prvenstveno se radilo o terapijskim režimima koji su uključivali zidovudin. Glavne prijavljene nuspojave bile su hematološki poremećaji (anemija, neutropenija) i metabolički poremećaji (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Te su nuspojave često bile prolazne. Rijetko su prijavljeni neurološki poremećaji s kasnim nastupom (hipertonija, konvulzije, neuobičajeno ponašanje). Trenutno nije poznato jesu li ti neurološki poremećaji prolazni ili trajni. Navedene nalaze treba uzeti u obzir kod svakog djeteta koje je bilo izloženo nukleozidnim i nukleotidnim analozima *in utero*, a koje ima tešku kliničku sliku nepoznate etiologije, osobito ako se radi o neurološkim stanjima. Ti nalazi ne utječu na trenutno važeće nacionalne preporuke za primjenu antiretrovirusne terapije u trudnica radi sprječavanja vertikalnog prijenosa HIV-a.

### Osteonekroza

Iako se smatra da je etiologija višezročna (uključujući primjenu kortikosteroida, bifosfonate, konzumiranje alkohola, jaku imunosupresiju, viši indeks tjelesne mase), slučajevi osteonekroze prijavljeni su u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću i/ili bolesnika dugotrajno izloženih kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike treba uputiti da potraže liječničku pomoć ako osjete bolove i probadanja u zglobovima, ukočenost zglobova ili teškoće pri kretnjama.

## Oportunističke infekcije

Bolesnike treba upozoriti da liječenje dolutegravirom, lamivudinom ili bilo kojim drugim antiretrovirusnim lijekom ne može izliječiti HIV infekciju, zbog čega se i dalje mogu javljati oportunističke infekcije i druge komplikacije povezane s HIV infekcijom. Stoga bolesnici moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju tih bolesti povezanih s HIV infekcijom.

## Primjena u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega

Bolesnici s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju Dovato mogu imati 1,6 do 3,3 puta veću izloženost lamivudinu (AUC) u odnosu na bolesnike s klirensom kreatinina  $\geq 50$  ml/min. Nema podataka o sigurnosti iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja u kojima se Dovato uspoređuje s pojedinačnim sastavnicama u bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min, a koji su primali prilagođenu dozu lamivudina. U izvornim ispitivanjima lamivudina u svrhu registracije u kombinaciji sa zidovudinom, veće izloženosti lamivudinu povezivale su se s većim stopama hematoloških toksičnosti (neutropenija i anemija), premda je prekid sudjelovanja zbog neutropenije ili anemije zabilježen u < 1 % ispitanika. Mogu se javiti i druge nuspojave povezane s lamivudinom (poput poremećaja probavnog sustava i poremećaja jetre).

Bolesnike sa stalnim klirensom kreatinina između 30 i 49 ml/min koji primaju Dovato treba pratiti na nuspojave vezane uz lamivudin, osobito hematološke toksičnosti. Ako se razvije nova ili pogorša postojeća neutropenija ili anemija, dozu lamivudina treba prilagoditi kako je indicirano u informacijama o lijeku za lamivudin, a što se ne može postići lijekom Dovato. Primjenu lijeka Dovato treba prekinuti, a sastavnice koristiti za uspostavu režima liječenja.

## Interakcije s drugim lijekovima

Preporučena doza dolutegravira je 50 mg dvaput na dan kada se primjenjuje istodobno s rifampicinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, gospinom travom, etravirinom (bez pojačanih inhibitora proteaze), efavirenzom, nevirapinom ili tipranavirom/ritonaviro (vidjeti dio 4.5).

Dovato se ne smije primjenjivati istodobno s antacidima koji sadrže polivalentne katione. Preporučuje se antacide koji sadrže polivalentne katione uzeti 2 sata nakon ili 6 sati prije lijeka Dovato (vidjeti dio 4.5).

Kada se uzima s hranom, Dovato se može primjenjivati istodobno s dodacima prehrani ili multivitaminskim pripravcima koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. Ako se Dovato uzima natašte, preporučuje se dodatke prehrani ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij uzeti 2 sata nakon ili 6 sati prije lijeka Dovato (vidjeti dio 4.5).

Dolutegravir je povećao koncentracije metformina. Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja i prekidanja istodobne primjene lijeka Dovato i metformina, da bi se održala kontrola glikemije (vidjeti dio 4.5). Metformin se izlučuje putem bubrega te je stoga važno nadzirati bubrežnu funkciju kada se primjenjuje istodobno s lijekom Dovato. Ta kombinacija može povećati rizik od laktacidoze u bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (stadij 3a, klirens kreatinina: 45 - 59 ml/min) pa se preporučuje oprezan pristup. Mora se razmotriti smanjenje doze metformina.

Ne preporučuje se primjena lijeka Dovato u kombinaciji s kladribinom (vidjeti dio 4.5).

Dovato se ne smije uzimati ni s jednim drugim lijekom koji sadrži dolutegravir, lamivudin ili emtricitabin, osim u slučajevima kada je zbog interakcija s drugim lijekovima potrebno prilagoditi dozu dolutegravira (vidjeti dio 4.5).

## 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija između lijeka Dovato i drugih lijekova. Dovato sadrži dolutegravir i lamivudin, pa su sve interakcije utvrđene kod njihove pojedinačne primjene relevantne i za Dovato. Ne očekuju se klinički značajne interakcije između dolutegravira i lamivudina.

### Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku dolutegravira i lamivudina

Dolutegravir se uglavnom eliminira metabolizmom u kojem posreduje uridin difosfat glukuronoziltransferaza (UGT) 1A1. Dolutegravir je i supstrat za UGT1A3, UGT1A9, enzim 3A4 citokroma P450 (CYP3A4), P-glikoprotein (P-gp) i protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Stoga istodobna primjena lijeka Dovato i drugih lijekova koji inhibiraju UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i/ili P-gp može povećati koncentraciju dolutegravira u plazmi. Lijekovi koji induciraju navedene enzime ili prijenosnike mogu smanjiti koncentraciju dolutegravira u plazmi i tako oslabiti njegov terapijski učinak.

Određeni dodaci prehrani i antacidi koji sadrže katione metala smanjuju apsorpciju dolutegravira (vidjeti tablicu 1).

Lamivudin se izlučuje putem bubrega. U aktivnoj bubrežnoj sekreciji lamivudina u mokraću posreduju OCT2 i prijenosnici za izlučivanje više lijekova i toksina (engl. *multidrug and toxin extrusion transporters*) MATE1 i MATE2-K. Pokazalo se da trimetoprim (inhibitor tih prijenosnika) povećava plazmatske koncentracije lamivudina, no to povećanje nije bilo klinički značajno (vidjeti tablicu 1). Dolutegravir je inhibitor OCT2 i MATE1; međutim, analiza podataka iz različitih ispitivanja pokazala je da su koncentracije lamivudina bile slične i uz istodobnu primjenu dolutegravira i bez njega, što ukazuje na to da dolutegravir nema značajnog učinka na izloženost lamivudinu *in vivo*. Lamivudin je i supstrat jetrenih prijenosnika za unos tvari OCT1. Budući da eliminacija putem jetre igra malu ulogu u klirensu lamivudina, nije vjerojatno će zbog inhibicije OCT1 doći do klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima.

Iako je lamivudin supstrat za BCRP i P-gp *in vitro*, s obzirom na njegovu veliku apsolutnu bioraspodivnost (vidjeti dio 5.2), nije vjerojatno da će inhibitori tih efluksnih prijenosnika imati klinički značajnog utjecaja na koncentracije lamivudina.

### Učinak dolutegravira i lamivudina na farmakokinetiku drugih lijekova

*In vivo* dolutegravir nije utjecao na midazolam, probni supstrat za CYP3A4. Na temelju *in vivo* i/ili *in vitro* podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati bilo kojeg od glavnih enzima ili prijenosnika, kao što su CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (za više informacija vidjeti dio 5.2).

*In vitro* je dolutegravir inhibirao bubrežne prijenosnike OCT2 i MATE1. *In vivo* je u bolesnika primijećeno smanjenje klirensa kreatinina (udio koji se izlučuje ovisi o prijenosnicima OCT2 i MATE-1) za 10 – 14 %. *In vivo* dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OCT2 i/ili MATE-1 (npr. fampridin [također poznat kao dalfampridin], metformin) (vidjeti tablicu 1 i dio 4.3).

*In vitro* je dolutegravir inhibirao bubrežne prijenosnike za unos organskih aniona 1 i 3 (engl. *organic anion transporters*, OAT1 i OAT3). Budući da dolutegravir ne utječe na *in vivo* farmakokinetiku tenofovira, supstrata za OAT, nije vjerojatna inhibicija OAT1 *in vivo*. Inhibicija OAT3 nije se ispitala *in vivo*. Dolutegravir može povećati plazmatske koncentracije lijekova čije izlučivanje ovisi o OAT3.

*In vitro* je lamivudin inhibirao OCT1 i OCT2, no kliničke posljedice tog učinka nisu poznate.

Potvrđene i teorijske interakcije s odabranim antiretrovirusnim lijekovima i lijekovima koji nisu antiretroviroci navedene su u tablici 1.

## Tablica interakcija

Interakcije između dolutegravira, lamivudina i istodobno primijenjenih lijekova navedene su u tablici 1 (povećanje je označeno kao „↑”, smanjenje kao „↓”, stanje bez promjene kao „↔”, područje ispod krivulje koncentracija-vrijeme kao „AUC”, a maksimalna zabilježena koncentracija kao „C<sub>max</sub>”, koncentracija na kraju intervala doziranja kao „C<sub>τ</sub>”). Tablica ne uključuje sve moguće interakcije, ali je reprezentativna za ispitivane skupine lijekova.

**Tablica 1: Interakcije s drugim lijekovima**

Lijekovi prema terapijskim područjima	Interakcija Promjena geometrijske srednje vrijednosti (%)	Preporuke za istodobnu primjenu
<b>Antiretrovirusni lijekovi</b>		
<i>Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze</i>		
etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze / dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  etravirin ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze smanjio je koncentraciju dolutegravira u plazmi. Za bolesnike koji uzimaju etravirin bez pojačanih inhibitora proteaze preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Dovato tableta s fiksnom kombinacijom doza, tijekom cijelog razdoblja istodobnog liječenja etravirinom bez pojačanih inhibitora proteaze potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira od 50 mg, približno 12 sati nakon lijeka Dovato (za tu je prilagodbu doze dostupna zasebna formulacija dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  lopinavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  darunavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.

efavirenz/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  efavirenz ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istodobne primjene s efavirenzom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Dovato tableta s fiksnom kombinacijom doza, tijekom cijelog razdoblja istodobnog liječenja efavirenzom potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira od 50 mg, približno 12 sati nakon lijeka Dovato (za tu je prilagodbu doze dostupna zasebna formulacija dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
nevirapin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (Interakcija se nije ispitivala; zbog indukcije se očekuje smanjenje izloženosti slično onome opaženome kod primjene efavirenza.)	Kod istodobne primjene s nevirapinom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Dovato tableta s fiksnom kombinacijom doza, tijekom cijelog razdoblja istodobnog liječenja nevirapinom potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira od 50 mg, približno 12 sati nakon lijeka Dovato (za tu je prilagodbu doze dostupna zasebna formulacija dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
rilpivirin/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % rilpivirin ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (engl. nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI)</i>		
tenofovir dizoproksil  emtricitabin, didanozin, stavudin, tenofovir alafenamid, zidovudin	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % tenofovir ↔  Interakcija se nije ispitivala.	Nije potrebno prilagođavati dozu kada se Dovato primjenjuje u kombinaciji s tenofovirom, didanozinom, stavudinom ili zidovudinom.  Ne preporučuje se primjena lijeka Dovato u kombinaciji s lijekovima koji sadrže emtricitabin jer su i lamivudin (sastojak lijeka Dovato) i emtricitabin citidinski analozi pa postoji rizik od unutarstaničnih interakcija (vidjeti dio 4.4).
<i>Inhibitori proteaze</i>		
atazanavir/dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  atazanavir ↔ (kontrole iz prethodnih ispitivanja) (inhibicija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.



atazanavir + ritonavir / dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  atazanavir ↔ ritonavir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
tipranavir + ritonavir / dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  tipranavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istodobne primjene s tipranavirom/ritonaviirom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Dovato tableta s fiksnom kombinacijom doza, tijekom cijelog razdoblja istodobnog liječenja tipranavirom/ritonaviirom potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira od 50 mg, približno 12 sati nakon lijeka Dovato (za tu je prilagodbu doze dostupna zasebna formulacija dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
fosamprenavir + ritonavir / dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  fosamprenavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kombinacija fosamprenavir/ritonavir smanjuje koncentracije dolutegravira, no sudeći prema ograničenim podacima to nije dovelo do smanjenja djelotvornosti u ispitivanjima faze III. Nije potrebno prilagođavati dozu.
lopinavir + ritonavir / dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  lopinavir ↔ ritonavir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
darunavir + ritonavir / dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  darunavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Druge antivirusne djelatne tvari</b>		
daklatazvir/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % daklatazvir ↔	Daklatazvir nije doveo do klinički značajne promjene koncentracije dolutegravira u plazmi. Dolutegravir nije promijenio koncentraciju daklatazvira u plazmi. Nije potrebno prilagođavati dozu.
ledipasvir / sofosbuvir / lamivudin (s abakavirom)	lamivudin ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.

sofosbuvir/velpatasvir/ dolutegravir	dolutegravir ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
ribavirin	Interakcija se nije ispitivala.  Nije vjerojatno da će doći do klinički značajne interakcije.	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Antiinfektivni lijekovi</b>		
trimetoprim / sulfametoksazol (kotrimoksazol) / lamivudin (160 mg/800 mg jedanput na dan tijekom 5 dana / 300 mg jednokratno)	lamivudin: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  trimetoprim: AUC ↔  sulfametoksazol: AUC ↔  (inhibicija prijenosnika organskih kationa)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Antimikobakterijski lijekovi</b>		
rifampicin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Kod istodobne primjene s rifampicinom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Dovato tableta s fiksnom kombinacijom doza, tijekom cijelog razdoblja istodobnog liječenja rifampicinom potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira od 50 mg, približno 12 sati nakon lijeka Dovato (za tu je prilagodbu doze dostupna zasebna formulacija dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
rifabutin/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Antikonvulzivi</b>		
karbamazepin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Kod istodobne primjene s navedenim metaboličkim induktorima preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Dovato tableta s fiksnom kombinacijom doza, tijekom

fenobarbital/dolutegravir fenitoin/dolutegravir okskarbazepin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (Interakcija se nije ispitivala; očekuje se smanjenje koncentracija zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A te smanjenje izloženosti slično onome opaženome kod primjene karbamazepina.)	cijelog razdoblja istodobnog liječenja tim metaboličkim induktorima potrebno je uzimati dodatnu tabletu dolutegravira od 50 mg, približno 12 sati nakon lijeka Dovato (za tu je prilagodbu doze dostupna zasebna formulacija dolutegravira, vidjeti dio 4.2).
<b>Antihistaminici (antagonisti histaminskog H2 receptora)</b>		
ranitidin	Interakcija se nije ispitivala.  Nije vjerojatno da će doći do klinički značajne interakcije.	Nije potrebno prilagođavati dozu.
cimetidin	Interakcija se nije ispitivala.  Nije vjerojatno da će doći do klinički značajne interakcije.	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<b>Citotoksici</b>		
kladribin/lamivudin	Interakcija se nije ispitivala.  <i>In vitro</i> lamivudin inhibira unutarstaničnu fosforilaciju kladribina, što može dovesti do rizika od gubitka djelotvornosti kladribina u slučaju kombinirane primjene u kliničkim uvjetima. Neki klinički nalazi također ukazuju na moguću interakciju između lamivudina i kladribina.	Istodobna primjena lijeka Dovato i kladribina se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).
<b>Razno</b>		
<i>Sorbitol</i>		
otopina sorbitola (3,2 g; 10,2 g; 13,4 g) / lamivudin	Jedna doza oralne otopine lamivudina od 300 mg. lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C <sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %	Ako je moguće, treba izbjegavati dugotrajnu istodobnu primjenu lijeka Dovato s lijekovima koji sadrže sorbitol ili neki drugi polialkohol ili monosaharidni alkohol s osmotskim djelovanjem (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Ako se dugotrajna istodobna primjena tih lijekova ne može izbjeći, potrebno je razmotriti češće praćenje količine virusa HIV-1 u krvi.

<i>Blokatori kalijevih kanala</i>		
fampridin (također poznat kao dalfampridin)/dolutegravir	fampridin ↑	Istodobna primjena dolutegravira može uzrokovati napadaje zbog povećane koncentracije fampridina u plazmi inhibicijom prijenosnika OCT2; istodobna primjena nije proučavana. Istodobna primjena fampridina sa lijekom Dovato je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
<i>Antacidi i dodaci prehrani</i>		
antacidi koji sadrže magnezij / aluminijski / dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 %  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Antacide koji sadrže magnezij/aluminijski treba uzimati sa značajnim vremenskim odmakom u odnosu na primjenu lijeka Dovato (najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije).
nadomjesci kalcija / dolutegravir (kada se uzima natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 %  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	- Kada se uzima s hranom, Dovato se može primjenjivati istodobno s dodacima prehrani ili multivitaminskim pripravcima koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. - Ako se Dovato uzima natašte, takve dodatke prehrani treba uzeti najmanje 2 sata nakon ili 6 sati prije uzimanja lijeka Dovato.
nadomjesci željeza / dolutegravir (kada se uzima natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 %  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	Navedena smanjenja izloženosti dolutegraviru opažena su kada su se dolutegravir i ti dodaci prehrani uzimali natašte. Kada su se uzimali na pun želudac, učinak hrane modificirao je promjene izloženosti dolutegraviru do kojih dolazi nakon istodobnog uzimanja nadomjestaka kalcija ili željeza pa je izloženost bila slična onoj koja se postiže kada se dolutegravir primjenjuje natašte.
multivitaminski pripravci (koji sadrže kalcij, željezo i magnezij) / dolutegravir (kada se uzima natašte)	dolutegravir ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %  (stvaranje kompleksa s polivalentnim ionima)	
<i>Inhibitori protonске pumpe</i>		
omeprazol	dolutegravir ↔	Nije potrebno prilagođavati dozu.
<i>Kortikosteroidi</i>		
prednizon/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Nije potrebno prilagođavati dozu.

<i>Antidiijabetici</i>		
metformin/dolutegravir	<p>metformin ↑ dolutegravir ↔</p> <p>Kad se primjenjuje istodobno s dolutegravikom u dozi od 50 mg jedanput na dan: metformin AUC ↑ 79 % C<sub>max</sub> ↑ 66 %</p> <p>Kad se primjenjuje istodobno s dolutegravikom u dozi od 50 mg dvaput na dan: metformin AUC ↑ 145 % C<sub>max</sub> ↑ 111 %</p>	<p>Potrebno je razmotriti prilagodbu doze metformina kod započinjanja i prekidanja istodobne primjene lijeka Dovato i metformina, da bi se održala kontrola glikemije. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije treba razmotriti prilagodbu doze metformina kad se primjenjuje istodobno s dolutegravikom, zbog povećanog rizika od laktacidoze kojem su ti bolesnici izloženi uslijed povećane koncentracije metformina (vidjeti dio 4.4).</p>
<i>Biljni lijekovi</i>		
gospina trava / dolutegravir	<p>dolutegravir ↓</p> <p>(Interakcija se nije ispitivala; očekuje se smanjenje koncentracija zbog indukcije enzima UGT1A1 i CYP3A te smanjenje izloženosti slično onome opaženome kod primjene karbamazepina.)</p>	<p>Kod istodobne primjene s gospinom travom preporučena doza dolutegravira iznosi 50 mg dvaput na dan. Budući da je Dovato tableta s fiksnom kombinacijom doza, tijekom cijelog razdoblja istodobnog liječenja gospinom travom treba uzimati dodatnu tabletu dolutegravira od 50 mg, približno 12 sati nakon lijeka Dovato (za tu je prilagodbu doze dostupna zasebna formulacija dolutegravira, vidjeti dio 4.2).</p>
<i>Oralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) i norelgestromin (NGMN) / dolutegravir	<p>Učinak dolutegravira: EE ↔ AUC ↑ 3 % C<sub>max</sub> ↓ 1 %</p> <p>Učinak dolutegravira: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C<sub>max</sub> ↓ 11 %</p>	<p>Dolutegravir nije utjecao na farmakodinamiku luteinizirajućeg hormona (LH), folikulostimulirajućeg hormona (FSH) ni progesterona. Nije potrebno prilagođavati dozu oralnih kontraceptiva kod istodobne primjene s lijekom Dovato.</p>

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi potrebno je upozoriti na potencijalni rizik od defekata neuralne cijevi kod primjene dolutegravira (sastavnice lijeka Dovato, vidjeti u nastavku) i na potrebu za primjenom učinkovitih kontracepcijskih mjera.

Ako žena planira trudnoću, potrebno je s njom razgovarati o koristima i rizicima nastavka liječenja lijekom Dovato.

## Trudnoća

Nisu se ispitivale sigurnost i djelotvornost ovog dvojnog režima u trudnica.

Iskustvo iz ispitivanja u ljudi u kojem su se pratili ishodi poroda u Bocvani pokazuje malo povećanje stope defekata neuralne cijevi: 7 slučajeva kod 3591 poroda (0,19 %; 95 % CI: 0,09 %; 0,40 %) među majkama koje su se u vrijeme začeća liječile režimima koji su uključivali dolutegravir, u usporedbi s 21 slučajem kod 19 361 poroda (0,11 %; 95 % CI: 0,07 %; 0,17 %) među ženama koje su u vrijeme začeća bile izložene režimima koji nisu uključivali dolutegravir.

Incidencija defekata neuralne cijevi u općoj populaciji kreće se u rasponu od 0,5 do 1 slučaja na 1000 živorođene djece (0,05 - 0,1 %). U većini se slučajeva defekti neuralne cijevi pojavljuju unutar prva 4 tjedna razvoja embrija nakon začeća (približno 6 tjedana nakon posljednje mjesečnice). Ukoliko je trudnoća potvrđena u prvom tromjesečju, a tijekom uzimanja lijeka Dovato, sa trudnicom je potrebno razgovarati o koristima i rizicima nastavka liječenja lijekom Dovato u odnosu na prelazak na drugi antiretrovirusni režim, uzimajući u obzir gestacijsku dob te kritično vremensko razdoblje razvoja defekata neuralne cijevi.

Analizirani podaci iz Registra trudnica liječenih antiretrovirusnim lijekovima ne ukazuju na povećan rizik od značajnih urođenih mana u više od 600 žena izloženih dolutegraviru tijekom trudnoće, ali trenutno nisu dostatni da bi se na temelju njih donosili zaključci o riziku od defekata neuralne cijevi.

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti na životinjama nisu utvrđeni štetni učinci dolutegravira na razvoj, uključujući defekte neuralne cijevi (vidjeti dio 5.3).

Više od 1000 ishoda trudnoća nakon izloženosti dolutegraviru tijekom drugog i trećeg tromjesečja ne ukazuju na povećan rizik od fetalne/neonatalne toksičnosti. Lijek Dovato se smije primjenjivati tijekom drugog i trećeg tromjesečja samo kada očekivana korist nadmašuje potencijalni rizik za fetus.

Dolutegravir prolazi kroz posteljicu u ljudi. U trudnica koje žive s HIV-om medijan koncentracije dolutegravira u pupčanoj vrpci fetusa bio je približno 1,3 puta veći od koncentracije u perifernoj plazmi majke.

Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad.

Velika količina podataka o primjeni lamivudina u trudnica (više od 5200 ishoda trudnoća nakon izloženosti trudnica u prvom tromjesečju) ne ukazuje na malformacijsku toksičnost.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da lamivudin može inhibirati replikaciju stanične DNA (vidjeti dio 5.3). Klinički značaj tih nalaza nije poznat.

### *Mitohondrijska disfunkcija*

Pokazalo se da nukleozidni i nukleotidni analozi uzrokuju različite stupnjeve mitohondrijskog oštećenja *in vitro* i *in vivo*. Prijavljeni su slučajevi mitohondrijske disfunkcije u HIV negativne dojenčadi koja je bila izložena nukleozidnim analogima *in utero* i/ili nakon rođenja (vidjeti dio 4.4).

## Dojenje

Dolutegravir se izlučuje u majčino mlijeko u malim količinama (utvrđen je medijan omjera koncentracije dolutegravira u majčinom mlijeku i majčinoj plazmi od 0,033). Nema dovoljno podataka o učincima dolutegravira na novorođenčad/dojenčad.

Na temelju podataka o više od 200 parova majka-dijete liječenih zbog HIV infekcije, serumske koncentracije lamivudina u dojenčadi čije su majke liječene zbog HIV infekcije vrlo su niske (< 4 % serumskih koncentracija u majke) i progresivno se smanjuju do nemjerljivih razina nakon što dojenče navrší 24 tjedna. Nema dostupnih podataka o sigurnosti lamivudina primijenjenog djeci mlađoj od tri mjeseca.

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad, kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

### Plodnost

Nema podataka o učincima dolutegravira ili lamivudina na plodnost muškaraca ili žena. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala da dolutegravir ili lamivudin utječu na plodnost mužjaka ili ženki (vidjeti dio 5.3).

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Dovato ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnike treba upozoriti da su tijekom liječenja dolutegravirom prijavljene omaglica i somnolencija. Kada se razmatra bolesnikova sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, u obzir treba uzeti kliničko stanje bolesnika i profil nuspojava lijeka Dovato.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su glavobolja (3 %), proljev (2 %), mučnina (2 %) i nesanica (2 %).

Najteža nuspojava prijavljena kod primjene dolutegravira bila je reakcija preosjetljivosti koja je uključivala osip i teške učinke na jetru (vidjeti dio 4.4).

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u tablici 2 prema organskim sustavima i apsolutnoj učestalosti. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 2: Tablični sažetak nuspojava lijeka Dovato na temelju iskustva iz kliničkih ispitivanja lijeka Dovato i njegovih pojedinačnih sastavnica i nakon njihova stavljanja u promet**

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava:</i>	
Manje često:	neutropenija, anemija, trombocitopenija
Vrlo rijetko:	izolirana aplazija crvenih krvnih stanica
<i>Poremećaji imunološkog sustava:</i>	
Manje često:	preosjetljivost (vidjeti dio 4.4), sindrom imunološke rekonstitucije (vidjeti dio 4.4)
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane:</i>	
Vrlo rijetko:	laktacidoza
<i>Psihijatrijski poremećaji:</i>	
Često:	depresija, tjeskoba, nesanica, neuobičajeni snovi
Manje često:	suicidalne misli*, pokušaj samoubojstva*, napadaj panike  *osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi
Rijetko:	izvršen suicid*  *osobito u bolesnika s depresijom ili psihijatrijskom bolešću u anamnezi

Učestalost	Nuspojava
<i>Poremećaji živčanog sustava:</i>	
Vrlo često:	glavobolja
Često:	omaglica, somnolencija
Vrlo rijetko:	periferna neuropatija, parestezija
<i>Poremećaji probavnog sustava:</i>	
Vrlo često:	mučnina, proljev
Često:	povraćanje, flatulencija, bol/nelagoda u abdomenu
Rijetko:	pankreatitis
<i>Poremećaji jetre i žuči:</i>	
Često:	povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i/ili aspartat aminotransferaze (AST)
Manje često:	hepatitis
Rijetko:	akutno zatajenje jetre <sup>1</sup> , povišene vrijednosti bilirubina <sup>2</sup>
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</i>	
Često:	osip, pruritus, alopecija
Rijetko:	angioedem
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:</i>	
Često:	artralgija, mišićni poremećaji (uključujući mialgiju)
Rijetko:	rabdomioliza
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:</i>	
Često:	umor
<i>Pretrage:</i>	
Često:	povišene vrijednosti kreatin fosfokinaze (CPK), povećanje tjelesne težine
Rijetko:	povišene vrijednosti amilaze
<sup>1</sup> Ova je nuspojava utvrđena tijekom praćenja sigurnosti dolutegravira u kombinaciji s drugim antiretroviroticima nakon stavljanja u promet. Kategorija učestalosti „rijetko” procijenjena je na temelju prijava nakon stavljanja lijeka u promet. <sup>2</sup> U kombinaciji s povišenim vrijednostima transaminaza.	

### Opis odabranih nuspojava

#### *Promjene u laboratorijskim nalazima biokemijskih parametara*

Dolutegravir se povezuje s povećanjem koncentracije kreatinina u serumu u prvom tjednu liječenja kada se primjenjuje istodobno s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Povećanja koncentracije kreatinina u serumu nastupila su unutar prva četiri tjedna liječenja dolutegravirom u kombinaciji s lamivudinom, nakon čega su vrijednosti bile stabilne do 48. tjedna. Na temelju objedinjenih podataka iz ispitivanja u sklopu programa GEMINI, nakon 48 tjedana liječenja opažena je srednja vrijednost promjene od 10,3 μmol/l (raspon od -36,3 μmol/l do 55,7 μmol/l) u odnosu na početne vrijednosti. Te su promjene povezane s inhibicijskim učinkom dolutegravira na prijenosnike kreatinina u bubrežnim tubulima. Spomenute promjene ne smatraju se klinički značajnima i ne odražavaju promjenu brzine glomerularne filtracije.

#### *Istodobna infekcija virusom hepatitisa B ili C*

U ispitivanja faze III u kojima se dolutegravir primjenjivao u monoterapiji mogli su biti uključeni bolesnici s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C, pod uvjetom da im biokemijski parametri jetrene funkcije na početku ispitivanja nisu bili više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). Sveukupno je sigurnosni profil u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C bio sličan onome opaženome u bolesnika koji nisu imali istodobnu infekciju virusom hepatitisa B ili C, premda su u svim liječenim skupinama stope odstupanja vrijednosti AST-a i ALT-a bile više u podskupini bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C. Na početku liječenja dolutegravirom u nekih su ispitanika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B i/ili C primijećene povišene vrijednosti biokemijskih parametara jetrene funkcije koje odgovaraju sindromu imunološke rekonstitucije. Ti su slučajevi prvenstveno zabilježeni u ispitanika kojima je prekinuta terapija za hepatitis B (vidjeti dio 4.4).



### *Metabolički parametri*

Tijekom antiretrovirusne terapije može doći do povećanja tjelesne težine te povišenja razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

### *Osteonekroza*

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općepoznatim faktorima rizika, uznapredovalom HIV bolešću ili dugotrajnom izloženošću kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost tih događaja nije poznata (vidjeti dio 4.4).

### *Sindrom imunološkog odgovora*

U bolesnika s HIV infekcijom i teškom imunodeficijencijom u trenutku uvođenja kombinirane antiretrovirusne terapije može se razviti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Prijavljeni su i autoimuni poremećaji (poput Gravesove bolesti i autoimunog hepatitisa); međutim, prijavljeno vrijeme do pojave je različito, pa se ti događaji mogu javiti i mjesecima nakon uvođenja liječenja (vidjeti dio 4.4).

### Pedijatrijska populacija

Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o učincima lijeka Dovato u pedijatrijskoj populaciji. Pojedinačne su se sastavnice lijeka ispitivale u adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina).

Ograničeni dostupni podaci o zasebnoj primjeni dolutegravira odnosno zasebnoj primjeni lamivudina u kombinaciji s drugim antiretroviroticima za liječenje adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) nisu ukazali na dodatne vrste nuspojava u odnosu na one primijećene u odrasloj populaciji.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nakon akutnog predoziranja dolutegravirom ili lamivudinom nisu primijećeni nikakvi specifični simptomi ni znakovi, osim onih navedenih u popisu nuspojava.

Nema specifičnog liječenja za predoziranje lijekom Dovato. Ako dođe do predoziranja, bolesnika treba liječiti potpuno te po potrebi uvesti odgovarajući nadzor. Budući da se lamivudin može ukloniti dijalizom, predoziranje se može liječiti kontinuiranom hemodijalizom, premda se to nije ispitivalo. Budući da se dolutegravir u velikoj mjeri veže za proteine u plazmi, nije vjerojatno da će se u značajnoj mjeri ukloniti dijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antiviroici za sistemsku primjenu, antiviroici za liječenje HIV infekcije, kombinacije. ATK oznaka: J05AR25

### Mehanizam djelovanja

Dolutegravir inhibira HIV integrazu vezanjem za aktivno mjesto integraze i blokiranjem koraka prijenosa lanca u sklopu integracije retrovirusne deoksiribonukleinske kiseline (DNA), koji je ključan za ciklus replikacije HIV-a.

Lamivudin putem svojih aktivnih 5'-trifosfatnih metabolita (analoga citidina) inhibira reverznu transkriptazu HIV-1 i HIV-2 ubacivanjem monofosfatnog oblika u lanac virusne DNA, što dovodi do prekida tog lanca. Lamivudintrifosfat pokazuje značajno manji afinitet za DNA polimeraze stanica domaćina.

### Farmakodinamički učinci

#### *Antivirusna aktivnost u staničnoj kulturi*

Pokazalo se da dolutegravir i lamivudin inhibiraju replikaciju laboratorijskih sojeva i kliničkih izolata HIV-a u nizu različitih vrsta stanica, uključujući transformirane stanične linije T-limfocita, stanične linije nastale od monocita/makrofaga te primarne kulture aktiviranih mononuklearnih stanica periferne krvi i monocita/makrofaga. Koncentracija djelatne tvari potrebna da bi se virusna replikacija smanjila za 50 % ( $IC_{50}$  - pola maksimalne inhibicijske koncentracije) ovisila je o vrsti virusa i stanice domaćina.

$IC_{50}$  dolutegravira protiv različitih laboratorijskih sojeva u mononuklearnim stanicama periferne krvi iznosio je 0,5 nM, dok se u MT-4 stanicama kretao u rasponu od 0,7 do 2 nM. Slične vrijednosti  $IC_{50}$  primijećene su i kod kliničkih izolata, bez većih razlika među podvrstama; na paleti od 24 izolata HIV-1 iz skupina A, B, C, D, E, F i G te skupine O srednja vrijednost  $IC_{50}$  iznosila je 0,2 nM (raspon: 0,02 - 2,14). Srednja vrijednost  $IC_{50}$  za 3 izolata HIV-2 iznosila je 0,18 nM (raspon: 0,09 - 0,61).

Medijani ili srednje vrijednosti  $IC_{50}$  lamivudina protiv laboratorijskih sojeva HIV-1 kretali su se u rasponu od 0,007 do 2,3  $\mu$ M. Srednja vrijednost  $IC_{50}$  lamivudina protiv laboratorijskih sojeva HIV-2 (LAV2 i EHO) kretala se u rasponu od 0,16 do 0,51  $\mu$ M. U mononuklearnim stanicama periferne krvi vrijednosti  $IC_{50}$  lamivudina protiv podvrsta HIV-1 (A - G) kretale su se u rasponu od 0,001 do 0,170  $\mu$ M, dok su se protiv skupine O kretale u rasponu od 0,030 do 0,160  $\mu$ M, a protiv izolata HIV-2 u rasponu od 0,002 do 0,120  $\mu$ M.

Izolati HIV-1 (CRF01\_AE, n = 12; CRF02\_AG, n = 12; podvrsta C ili CRF\_AC, n = 13) prikupljeni u 37 neliječenih bolesnika u Africi i Aziji bili su osjetljivi na lamivudin (promjena  $IC_{50}$  za < 3,0 puta). Izolati skupine O prikupljeni u bolesnika koji prethodno nisu primali antivirusnu terapiju pokazali su se vrlo osjetljivima na aktivnost lamivudina.

#### *Utjecaj ljudskog seruma*

U 100 %-tnom ljudskom serumu srednja vrijednost promjene aktivnosti dolutegravira iznosila je 75 puta, što je za posljedicu imalo vrijednost  $IC_{90}$  prilagođenu za proteine od 0,064  $\mu$ g/ml. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku kod primjene terapijskih doza te se u maloj mjeri veže za proteine u plazmi (manje od 36 %).

### Rezistencija

Dovato je indiciran u slučajevima kada ne postoji dokumentirana ni suspektna rezistencija na razred inhibitora integraze i lamivudin (vidjeti dio 4.1). Za informacije o rezistenciji *in vitro* i križnoj rezistenciji na druge lijekove iz skupina inhibitora integraze i NRTI-ja vidjeti sažetke opisa svojstava lijeka za dolutegravir te lamivudin.

Ni u jednog od 12 ispitanika iz skupine koja je primala dolutegravir plus lamivudin, odnosno 9 ispitanika iz skupine koja je primala dolutegravir plus kombinaciju fiksnih doza tenofoviridzoproksila/emtricitabina, a koji su zadovoljili kriterije za virološki neuspjeh do 144. tjedna u ispitivanjima GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543) nije došlo do razvoja rezistencije na skupinu inhibitora integraze ni na skupinu NRTI-ja tijekom liječenja.

U prethodno neliječenih bolesnika koji su u ispitivanjima faze IIb i faze III primali dolutegravir + 2 NRTI-ja nije primijećen razvoj rezistencije na skupinu inhibitora integraze ni na skupinu NRTI-ja (n = 1118; praćenje u trajanju od 48 - 96 tjedana).

## Učinci na elektrokardiogram

Nisu primijećeni značajni učinci dolutegravira na QTc interval kod primjene doza približno trostruko većih od kliničke doze. Nije provedeno slično ispitivanje s lamivudinom.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

### *Ispitanici koji prethodno nisu primali antiretrovirusnu terapiju*

Djelotvornost lijeka Dovato podupiru podaci iz 2 identična, 148-tjedna, randomizirana, dvostruko slijepa, multicentrična, kontrolirana ispitivanja neinferiornosti faze III s paralelnim skupinama pod nazivom GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543). U sklopu tih ispitivanja liječena su ukupno 1433 odrasla ispitanika s HIV-1 infekcijom koja prethodno nisu primala antiretrovirusnu terapiju. Uključeni su ispitanici pri probiru imali plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA od 1000 do  $\leq 500\,000$  kopija/ml. Ispitanici su bili randomizirani za dvojni režim liječenja koji je uključivao dolutegravir u dozi od 50 mg i lamivudin u dozi od 300 mg jedanput na dan ili dolutegravir u dozi od 50 mg i tenofoviridizoproksil/emtricitabin u dozi od 245/200 mg jedanput na dan. Primarna mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanjima GEMINI bio je udio ispitanika kojima je plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila  $< 50$  kopija/ml (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [engl. *snapshot algorithm*] za populaciju bolesnika predviđenih za liječenje koji su primili najmanje jednu dozu ispitivanog lijeka [engl. *intent-to-treat exposed*, ITT-E]). Dvostruko slijepo liječenje nastavilo se do 96. tjedna, a zatim je uslijedilo otvoreno liječenje do 148. tjedna.

Na temelju analize objedinjenih podataka, na početku je ispitivanja medijan dobi ispitanika iznosio 33 godine, 15 % ispitanika bile su žene, 69 % ispitanika bili su bijelci, 9 % imalo je infekciju kategorije 3 prema CDC klasifikaciji (AIDS), 20% imalo je koncentraciju HIV-1 RNA  $> 100\,000$  kopija/ml, a 8 % ispitanika imalo je broj CD4+ stanica manji od 200 stanica/mm<sup>3</sup>. Navedene su značajke bile slične u oba ispitivanja i u svim liječenim skupinama.

U primarnoj analizi provedenoj nakon 48. tjedna ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2 kombinacija dolutegravira i lamivudina bila je neinferiorna kombinaciji dolutegravira i fiksnih doza tenofoviridizoproksila/emtricitabina. Te je nalaze potvrdila analiza objedinjenih podataka (vidjeti tablicu 3).

**Tablica 3: Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu ispitivanja GEMINI (algoritam za globalnu snimku distribuiranog sustava [*snapshot* algoritam])**

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml</b>	91 %	93 %
<b>Razlika između liječenja<sup>†</sup></b> (intervali pouzdanosti od 95 %)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
<b>Izostanak virološkog odgovora</b>	3 %	2 %
<u>Razlozi</u>		
Podaci u promatranom razdoblju i ≥ 50 kopija/ml	1 %	< 1 %
Prekid liječenja zbog nedostatne djelotvornosti	< 1 %	< 1 %
Prekid liječenja zbog drugih razloga dok je vrijednost bila ≥ 50 kopija/ml	< 1 %	< 1 %
Promjena antiretrovirusne terapije	< 1 %	< 1 %
<b>Nema viroloških podataka unutar 48. tjedna</b>	6 %	5 %
<u>Razlozi</u>		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti	1 %	2 %
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga	4 %	3 %
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	< 1 %	0 %
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml prema početnim kovarijatama</b>	n/N (%)	n/N (%)
<b>Virusno opterećenje u plazmi na početku liječenja (kopija/ml)</b>		
≤ 100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
> 100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
<b>CD4+ na početku liječenja (stanice/mm<sup>3</sup>)</b>		
≤ 200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
> 200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
<b>Podvrsta HIV-1</b>		
B	424 / 467 (91 %)	452 / 488 (93 %)
A	84 / 86 (98 %)	74 / 78 (95 %)
Drugo	147 / 163 (90 %)	143 / 151 (95 %)
<b>Spol</b>		
muškarci	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
žene	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
<b>Rasa</b>		
bijelci	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afroamerikanci / afričko podrijetlo / ostali	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

\* Rezultati analize objedinjenih podataka u skladu su s onima iz pojedinačnih ispitivanja, u kojima je postignuta primarna mjera ishoda (razlika u udjelu ispitanika kojima je prema *snapshot* algoritmu u 48. tjednu plazmatska koncentracija HIV-1 RNA iznosila < 50 kopija/ml uz dolutegravir plus lamivudin u odnosu na dolutegravir plus kombinacija fiksnih doza tenofoviridizoproksila/emtricitabina).

Prilagođena razlika iznosila je -2,6 (95 % CI: -6,7; 1,5) u ispitivanju GEMINI-1 te -0,7 (95 % CI: -4,3; 2,9) u ispitivanju GEMINI-2, uz unaprijed određenu graničnu vrijednost neinferiornosti od 10%.

† Na temelju analize stratificirane Cochran-Mantel-Haenszelovom metodom i prilagođene za sljedeće početne stratifikacijske faktore: plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA (≤ 100 000 kopija/ml naspram > 100 000 kopija/ml) te broj CD4+ stanica (≤ 200 stanica/mm<sup>3</sup> naspram > 200 stanica/mm<sup>3</sup>). Analiza objedinjenih podataka stratificirana je i prema ispitivanju. Za ocjenu je korištena granična vrijednost neinferiornosti od 10 %.

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini

Nakon 96 tjedana i 144 tjedna u ispitivanjima iz programa GEMINI, donja granica 95 %-tnog intervala pouzdanosti za prilagođenu razliku između liječenja u vidu udjela ispitanika s HIV-1 RNA < 50 kopija/ml (*snapshot* algoritam) bila je veća od granične vrijednosti za neinferiornost od -10 % i za pojedinačna ispitivanja i za analizu objedinjenih podataka (vidjeti tablicu 4).

**Tablica 4 Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 96. i 144. tjednu ispitivanja GEMINI (*snapshot* algoritam)**

	Objedinjeni podaci iz ispitivanja GEMINI-1 i GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	96. tjedan		144. tjedan	
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml</b>	86 %	90 %	82 %	84 %
<b>Razlika između liječenja<sup>†</sup></b> (intervali pouzdanosti od 95%)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
<b>Izostanak virološkog odgovora</b>	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Razlozi</u>				
Podaci u promatranom razdoblju i ≥ 50 kopija/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Prekid liječenja zbog nedostatne djelotvornosti	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Prekid liječenja zbog drugih razloga dok je vrijednost bila ≥ 50 kopija/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Promjena antiretrovirusne terapije	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
<b>Nema viroloških podataka unutar 96. tjedna/144. tjedna</b>	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Razlozi</u>				
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti	3 %	3 %	4 %	4 %
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga	8 %	5 %	11 %	9 %
Gubitak iz praćenja	3 %	1 %	3 %	3 %
Povlačenje pristanka	3 %	2 %	4 %	3 %
Odstupanje od plana ispitivanja	1 %	1 %	2 %	1 %
Odluka liječnika	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

\* Rezultati analize objedinjenih podataka u skladu su s onima iz pojedinačnih ispitivanja.

† Na temelju analize stratificirane Cochran-Mantel-Haenszelovom metodom i prilagođene za sljedeće početne stratifikacijske faktore: plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA ( $\leq 100\ 000$  kopija/ml naspram  $> 100\ 000$  kopija/ml) te broj CD4+ stanica ( $\leq 200$  stanica/mm<sup>3</sup> naspram  $> 200$  stanica/mm<sup>3</sup>). Analiza objedinjenih podataka stratificirana je i prema ispitivanju. Za ocjenu je korištena granična vrijednost neinferiornosti od 10 %.

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini

Srednja vrijednost povećanja broja CD4+ T-stanica do 144. tjedna iznosila je 302 stanice/mm<sup>3</sup> u skupini liječenoj dolutegravirom plus lamivudinom te 300 stanica/mm<sup>3</sup> u onoj koja je primala dolutegravir plus tenofovir/emtricitabin.

#### *Virološki suprimirani ispitanici*

Djelotvornost dolutegravira/lamivudina u virološki suprimiranih ispitanika podupiru podaci iz randomiziranog, otvorenog ispitivanja TANGO (204862). U sklopu tog ispitivanja bio je liječen ukupno 741 odrasli ispitanik s infekcijom virusom HIV-1 i bez dokaza rezistencije na NRTI ili skupinu inhibitora integraze (engl. *integrase strand transfer inhibitor*, INSTI), a koji je bio stabilan na supresijski režim utemeljen na tenofoviralafenamidom (engl. *tenofovir alafenamide based*

regimen, TBR). Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje kombinacije fiksnih doza dolutegravira/lamivudina ili nastavak liječenja TBR-om tijekom razdoblja do 200 tjedana. Randomizacija je bila stratificirana prema skupini kojoj je pripadao osnovni lijek koji su bolesnici primali na početku ispitivanja (inhibitor proteaze, INSTI ili nenukleozidni inhibitor reverzne transkriptaze [engl. *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*, NNRTI]). Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio ispitanika kojima je prema *snapshot* kategorizaciji Američke uprave za hranu i lijekove (prilagođenoj za stratifikacijski faktor korišten pri randomizaciji) plazmatska koncentracija HIV-1 RNA u 48. tjednu iznosila  $\geq 50$  kopija/ml (izostanak virološkog odgovora).

Na početku je ispitivanja medijan dobi ispitanika iznosio 39 godina, 8 % ispitanika bile su žene, 21 % ispitanika nisu bili bijelci, njih 5 % imalo je infekciju kategorije 3 prema CDC klasifikaciji (AIDS), a 98 % ispitanika imalo je početni broj CD4+ stanica  $\geq 200$  stanica/mm<sup>3</sup>. Navedene su značajke bile slične u objema liječenim skupinama. Ispitanici su prije 1. dana ispitivanja primali antiretrovirusnu terapiju tijekom medijana od približno 3 godine. Približno 80 % ispitanika je na početku ispitivanja primalo TBR utemeljen na inhibitoru integraze (pretežno elvitegravir/kobicistat).

U primarnoj analizi nakon 48 tjedana kombinacija dolutegravira i lamivudina bila je neinferiorna TBR-u, uz < 1% ispitanika u obje liječene skupine kod kojih je zabilježen virološki neuspjeh (HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopija/ml) (tablica 5).

**Tablica 5 Virološki ishodi randomiziranog liječenja u 48. tjednu ispitivanja TANGO (*snapshot* algoritam)**

	<b>DTG/3TC N = 369</b>	<b>TBR N = 372</b>
<b>HIV-1 RNA &lt; 50 kopija/ml*</b>	93 %	93 %
<b>Izostanak virološkog odgovora (<math>\geq 50</math> kopija/ml)**</b>	< 1 %	< 1 %
<b>Razlika između liječenja<sup>†</sup> (intervali pouzdanosti od 95%)</b>	-0,3 (-1,2; 0,7)	
<b>Razlozi za izostanak virološkog odgovora:</b>		
Podaci u promatranom razdoblju i $\geq 50$ kopija/ml	0 %	0 %
Prekid liječenja zbog nedostatne djelotvornosti	0 %	< 1 %
Prekid liječenja zbog drugih razloga dok je vrijednost bila $\geq 50$ kopija/ml	< 1 %	0 %
Promjena antiretrovirusne terapije	0 %	0 %
<b>Nema viroloških podataka unutar 48 tjedana</b>	7 %	6 %
<b>Razlozi</b>		
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog nuspojave ili smrti	3 %	< 1 %
Prekid sudjelovanja u ispitivanju zbog drugih razloga	3 %	6 %
Nema podataka za promatrano razdoblje, ali bolesnik sudjeluje u ispitivanju	0 %	< 1 %

\*U sekundarnoj analizi (udio ispitanika koji su postigli plazmatsku koncentraciju HIV-1 RNA < 50 kopija/ml) kombinacija DTG/3TC bila je neinferiorna TBR-u u 48. tjednu, uz graničnu vrijednost neinferiornosti od 8%.

\*\*U primarnoj analizi (udio ispitanika s plazmatskom koncentracijom HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopija/ml) kombinacija DTG/3TC bila je neinferiorna TBR-u u 48. tjednu, uz graničnu vrijednost neinferiornosti od 4%.

<sup>†</sup>Na temelju analize stratificirane Cochran-Mantel-Haenszelovom metodom i prilagođene za skupinu kojoj je pripadao treći lijek koji su ispitanici primali na početku ispitivanja (inhibitor proteaze, NNRTI, INSTI).

N = broj ispitanika u svakoj liječenoj skupini; TBR = režim utemeljen na tenofoviralfenamidu.

Ishodi liječenja u 48. tjednu bili su slični u objema liječenim skupinama neovisno o stratifikacijskom faktoru i trećem lijeku koji su ispitanici primali na početku ispitivanja te u svim podskupinama prema

dobi, spolu, rasi, početnom broju CD4+ stanica, kategoriji HIV infekcije prema CDC klasifikaciji i državi. Medijan promjene broja CD4+ stanica od početka ispitivanja do 48. tjedna iznosio je 22,5 stanica/mm<sup>3</sup> u ispitanika koji su prešli na dolutegravir/lamivudin te 11,0 stanica/mm<sup>3</sup> u onih koji su nastavili primati TBR.

Nakon 96 tjedana u ispitivanju TANGO udio ispitanika kojima je HIV-1 RNA iznosio  $\geq 50$  kopija/ml (*snapshot* algoritam) bio je 0,3% u skupini koja je primala dolutegravir/lamivudin, odnosno 1,1 % u skupini koja je primala TBR. Na temelju granične vrijednosti neinferiornosti od 4% kombinacija dolutegravira i lamivudina i dalje je bila neinferiorna TBR-u jer je gornja granica intervala pouzdanosti od 95% za prilagođenu razliku između liječenja (-2,0 %; 0,4 %) bila manja od 4 % za ITT-E populaciju.

Medijan promjene broja CD4+ T-stanica u 96. tjednu u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 61 stanicu/mm<sup>3</sup> u skupini koja je primala dolutegravir/lamivudin te 45 stanica/mm<sup>3</sup> u skupini koja je primala TBR.

Nakon 144 tjedna udio ispitanika kojima je HIV-1 RNA iznosio  $\geq 50$  kopija/ml (*snapshot* algoritam) bio je 0,3 % u skupini koja je primala dolutegravir/lamivudin, odnosno 1,3 % u skupini koja je primala TBR. Na temelju granične vrijednosti neinferiornosti od 4 % kombinacija dolutegravira i lamivudina i dalje je bila neinferiorna TBR-u jer je gornja granica intervala pouzdanosti od 95 % za prilagođenu razliku između liječenja (-2,4 %; 0,2 %) bila manja od 4 % za ITT-E populaciju.

Medijan promjene broja CD4+ T-stanica u 144. tjednu u odnosu na početnu vrijednost iznosio je 36 stanica/mm<sup>3</sup> u skupini koja je primala dolutegravir/lamivudin te 35 stanica/mm<sup>3</sup> u skupini koja je primala TBR.

#### Pedijatrijska populacija

Djelotvornost lijeka Dovato ili dvojne kombinacije dolutegravira i lamivudina (kao zasebnih lijekova) nije se ispitivala u djece i adolescenata.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Dovato u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje HIV infekcije.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Kod primjene natašte postignuta je bioekvivalentnost s obzirom na C<sub>max</sub> dolutegravira između lijeka Dovato i dolutegravira u dozi od 50 mg primijenjenog istodobno s lamivudinom u dozi od 300 mg. AUC<sub>0-t</sub> dolutegravira bio je 16 % veći kod primjene lijeka Dovato nego kod primjene dolutegravira u dozi od 50 mg zajedno s lamivudinom u dozi od 300 mg. To se povećanje ne smatra klinički značajnim.

Kod primjene natašte postignuta je bioekvivalentnost s obzirom na AUC lamivudina između lijeka Dovato i lamivudina u dozi od 300 mg primijenjenog istodobno s dolutegravirom u dozi od 50 mg. C<sub>max</sub> lamivudina bio je 32 % veći kod primjene lijeka Dovato nego kod primjene lamivudina u dozi od 300 mg zajedno s dolutegravirom u dozi od 50 mg. Veći C<sub>max</sub> lamivudina ne smatra se klinički značajnim.

#### Apsorpcija

Dolutegravir i lamivudin brzo se apsorbiraju nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost dolutegravira nije ustanovljena. Apsolutna bioraspoloživost peroralno primijenjenog lamivudina u odraslih iznosi približno 80 – 85 %. Kod primjene lijeka Dovato medijan vremena do postizanja maksimalne plazmatske koncentracije (t<sub>max</sub>) iznosi 2,5 sati za dolutegravir te 1,0 sati za lamivudin, kada se lijek primjenjuje natašte.

Izloženost dolutegraviru u načelu je bila slična kod zdravih ispitanika i ispitanika s HIV-1 infekcijom. Nakon primjene dolutegravira u dozi od 50 mg jedanput na dan u odraslih ispitanika s HIV-1

infekcijom, farmakokinetički parametri u stanju dinamičke ravnoteže (geometrijska srednja vrijednost [% koeficijenta varijacije - CV]) utvrđeni na temelju populacijske farmakokinetičke analize bili su sljedeći:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\text{max}} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  i  $C_{\text{min}} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Nakon peroralne primjene višekratnih doza lamivudina od 300 mg jedanput na dan tijekom sedam dana, srednja vrijednost (CV)  $C_{\text{max}}$  u stanju dinamičke ravnoteže iznosi 2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %), a srednja vrijednost (CV)  $AUC_{(0-24)}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21%).

Nakon primjene jedne tablete lijeka Dovato uz obrok s visokim udjelom masnoća  $AUC_{(0-\infty)}$  i  $C_{\text{max}}$  dolutegravira povećali su se za 33 % odnosno 21 %, dok se  $C_{\text{max}}$  lamivudina smanjio za 30 % u odnosu na primjenu natašte. Obrok s visokim udjelom masnoća nije utjecao na  $AUC_{(0-\infty)}$  lamivudina. Navedene promjene nisu klinički značajne. Dovato se može primjenjivati s hranom ili bez nje.

### Distribucija

Prividni volumen distribucije dolutegravira ( $V_d/F$ ) iznosi 17 - 20 l. U ispitivanjima intravenske primjene utvrđeno je da srednja vrijednost prividnog volumena distribucije lamivudina iznosi 1,3 l/kg.

*In vitro* podaci pokazuju da se dolutegravir u velikoj mjeri (> 99 %) veže za proteine u plazmi ljudi. Vežanje dolutegravira za proteine u plazmi neovisno je o koncentraciji dolutegravira. Ukupni omjeri koncentracije radioaktivnosti povezane s lijekom u krvi i plazmi u prosjeku su se kretali između 0,441 i 0,535, što ukazuje na minimalnu povezanost radioaktivnosti s krvnim stanicama. Udio nevezanog dolutegravira u plazmi povećava se pri niskim razinama albumina u serumu (< 35 g/l), što je primijećeno u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Lamivudin pokazuje linearnu farmakokinetiku u rasponu terapijskih doza te se u ograničenoj mjeri veže za proteine u plazmi *in vitro* (< 16 % - 36 % veže se za albumin u serumu).

Dolutegravir i lamivudin pronađeni su u cerebrospinalnoj tekućini. U 13 prethodno neliječenih ispitanika koji su liječeni stabilnim režimom koji je uključivao dolutegravir u kombinaciji s abakavirom/lamivudinom, koncentracije dolutegravira u cerebrospinalnoj tekućini prosječno su iznosile 18 ng/ml (usporedivo s koncentracijama nevezanog lijeka u plazmi te iznad vrijednosti  $IC_{50}$ ). Srednja vrijednost omjera koncentracija lamivudina u cerebrospinalnoj tekućini i serumu 2 - 4 sata nakon peroralne primjene iznosila je približno 12 %. Stvarni opseg prodiranja lamivudina u središnji živčani sustav i povezanost toga s kliničkom djelotvornošću nisu poznati.

Dolutegravir je pronađen u genitalijama žena i muškaraca.  $AUC$  u cervikovaginalnoj tekućini, cervikalnom tkivu i vaginalnom tkivu iznosio je 6 – 10 % odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.  $AUC$  je u sjemenu iznosio 7 %, a u rektalnom tkivu 17 % odgovarajuće vrijednosti u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže.

### Biotransformacija

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira posredstvom UGT1A1, a manjim dijelom posredstvom CYP3A (9,7 % ukupne doze primijenjene u ispitivanju masene bilance u ljudi). Dolutegravir je glavni cirkulirajući spoj u plazmi; eliminacija djelatne tvari u nepromijenjenu obliku kroz bubrege je niska (< 1 % doze). Pedeset i tri posto ukupne peroralne doze izlučuje se u nepromijenjenu obliku kroz feces. Nije poznato je li sve ili samo dio toga posljedica neapsorpcije djelatne tvari ili izlučivanja glukuronidacijskog konjugata u žuč, koji se u lumenu crijeva može dalje razgraditi i činiti ishodišni spoj. Trideset i dva posto ukupne peroralne doze izlučuje se kroz mokraću u obliku eter-glukuronida dolutegravira (18,9 % ukupne doze), metabolita dobivenog N-dealkilacijom (3,6 % ukupne doze) i metabolita koji nastaje oksidacijom na benzilnom atomu ugljika (3,0 % ukupne doze).

Metabolizam je sporedan put eliminacije lamivudina. Lamivudin se pretežno uklanja izlučivanjem kroz bubrege u nepromijenjenu obliku. Budući da se lamivudin u maloj mjeri metabolizira u jetri (5 – 10 %), mala je vjerojatnost metaboličkih interakcija između lamivudina i drugih lijekova.



## Interakcije s drugim lijekovima

*In vitro* dolutegravir nije pokazao ni izravnu ni slabu inhibiciju ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) enzima citokroma P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 i UGT2B7 ni prijenosnika P-gp, BCRP, pumpe za izlučivanje žučnih soli (engl. *bile salt export pump*, BSEP), polipeptidnog prijenosnika organskih aniona OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteina koji uzrokuje rezistenciju na veći broj lijekova 2 (engl. *multidrug resistance-associated protein 2*, MRP2) i MRP4. *In vitro* dolutegravir nije inducirao CYP1A2, CYP2B6 ni CYP3A4. Na temelju tih podataka, ne očekuje se da će dolutegravir utjecati na farmakokinetiku lijekova koji su supstrati za glavne enzime ili prijenosnike (vidjeti dio 4.5).

*In vitro* dolutegravir nije bio supstrat ljudskih prijenosnika OATP 1B1, OATP 1B3 ni OCT 1.

*In vitro* lamivudin nije inhibirao ni inducirao CYP enzime (kao što su CYP3A4, CYP2C9 ili CYP2D6) te nije inhibirao ili je slabo inhibirao OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ili MATE2-K. Stoga se ne očekuje da će lamivudin utjecati na plazmatske koncentracije lijekova koji su supstrati tih enzima ili prijenosnika.

Lamivudin se nije u značajnoj mjeri metabolizirao posredstvom CYP enzima.

## Eliminacija

Dolutegravir ima terminalni poluvijek od ~ 14 sati. Na temelju populacijske farmakokinetičke analize utvrđeno je da prividni klirens nakon peroralne primjene (CL/F) u bolesnika s HIV infekcijom iznosi približno 1 l/h.

Opaženo poluvrijeme eliminacije lamivudina iznosi 18 - 19 sati. U bolesnika koji su primali lamivudin u dozi od 300 mg jedanput na dan, terminalni unutarstanični poluvijek lamivudintrifosfata iznosio je 16 - 19 sati. Srednja vrijednost sistemskog klirensa lamivudina iznosi približno 0,32 l/h/kg, a najvećim se dijelom odvija kroz bubrege (> 70 %) posredstvom sustava prijenosa organskih kationa. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije pokazuju da bubrežna disfunkcija utječe na eliminaciju lamivudina. Preporučuje se smanjiti dozu lamivudina u bolesnika s klirensom kreatinina < 30 ml/min (vidjeti dio 4.2).

## Farmakokinetički/farmakodinamički odnos(i)

U randomiziranom ispitivanju za određivanje raspona doza, koje je provedeno u ispitanika s HIV-1 infekcijom liječenih dolutegravir u monoterapiji (ING111521), primijećeno je brzo i o dozi ovisno antivirusno djelovanje, uz srednju vrijednost smanjenja koncentracije HIV-1 RNA od 2,5 log<sub>10</sub> nakon 11 dana primjene doze od 50 mg. Taj antivirusni odgovor održao se 3 - 4 dana nakon posljednje doze u skupini koja je primala dozu od 50 mg.

## Posebne populacije bolesnika

### *Djeca*

Farmakokinetika dolutegravira u 10 adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) s HIV-1 infekcijom koji su prethodno bili liječeni antiretroviroticima pokazala je da primjena dolutegravira u dozi od 50 mg jedanput na dan dovodi do izloženosti dolutegraviru usporedive s onom primijećenom u odraslih bolesnika koji su primali dolutegravir u dozi od 50 mg jedanput na dan.

Dostupni su ograničeni podaci o primjeni lamivudina u dnevnoj dozi od 300 mg u adolescenata. Farmakokinetički parametri slični su onima prijavljenima u odraslih osoba.

### *Starije osobe*

Populacijska farmakokinetička analiza dolutegravira na temelju podataka prikupljenih u odraslih osoba s HIV-1 infekcijom pokazala je da dob nije imala klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru.

Farmakokinetički podaci za dolutegravir i lamivudin u ispitanika starijih od 65 godina su ograničeni.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Prikupljeni su farmakokinetički podaci za dolutegravir i lamivudin kao zasebne djelatne tvari.

Bubrežni klirens djelatne tvari u nepromijenjenu obliku sporedan je put eliminacije dolutegravira. Ispitivanje farmakokinetike dolutegravira provedeno je u ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $CL_{cr} < 30$  ml/min). Nisu primijećene klinički značajne razlike u farmakokinetici između ispitanika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ( $CL_{cr} < 30$  ml/min) i njima odgovarajućim kontrolnim zdravim ispitanicima. Dolutegravir se nije ispitivao u bolesnika na dijalizi, ali se ne očekuju razlike u izloženosti.

Ispitivanja lamivudina pokazuju da su u bolesnika s bubrežnom disfunkcijom plazmatske koncentracije lijeka (AUC) povećane zbog smanjenog klirensa.

S obzirom na podatke za lamivudin, ne preporučuje se primjena lijeka Dovato u bolesnika s klirensom kreatinina  $< 30$  ml/min.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Prikupljeni su farmakokinetički podaci za dolutegravir i lamivudin kao zasebne djelatne tvari.

Dolutegravir se prvenstveno metabolizira i izlučuje kroz jetru. Jedna doza dolutegravira od 50 mg primijenjena je u 8 ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (Child-Pugh stadij B) te u 8 kontrolnih zdravih odraslih ispitanika. Iako je ukupna koncentracija dolutegravira u plazmi bila slična, u ispitanika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije izloženost nevezanom dolutegraviru bila je 1,5 - 2 puta veća nego u kontrolnih zdravih ispitanika. Ne smatra se potrebnim prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije. Utjecaj teškog oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku dolutegravira nije se ispitivao.

Podaci prikupljeni u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem jetrene funkcije pokazuju da jetrena disfunkcija nema značajnog utjecaja na farmakokinetiku lamivudina.

#### *Polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove*

Nema dokaza da česti polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijekove mijenjaju farmakokinetiku dolutegravira u klinički značajnoj mjeri. U metaanalizi farmakogenomskih uzoraka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima provedenima u zdravih osoba, ispitanici s genotipovima UGT1A1 ( $n = 7$ ) koji su povezani sa slabim metabolizmom dolutegravira imali su 32 % manji klirens dolutegravira i 46 % veći AUC u usporedbi s ispitanicima s genotipovima koji su povezani s normalnim metabolizmom putem UGT1A1 ( $n = 41$ ).

#### *Spol*

Populacijske farmakokinetičke analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima su se dolutegravir ili lamivudin primjenjivali u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u odraslih osoba pokazale su da spol nije imao klinički značajnog učinka na izloženost dolutegraviru ni lamivudinu. Nema dokaza da bi bilo potrebno prilagoditi dozu dolutegravira ili lamivudina na temelju učinaka spola na farmakokinetičke parametre.

#### *Rasa*

Populacijske farmakokinetičke analize objedinjenih farmakokinetičkih podataka iz kliničkih ispitivanja u kojima se dolutegravir primjenjivao u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima u odraslih osoba pokazale su da rasa nije imala klinički značajnog učinka na izloženost dolutegraviru. Farmakokinetički parametri dolutegravira nakon peroralne primjene jedne doze u ispitanika japanskoga podrijetla čine se sličnima parametrima opaženima u ispitanika sa zapada (SAD). Nema dokaza da bi bilo potrebno prilagoditi dozu dolutegravira ili lamivudina na temelju učinaka rase na farmakokinetičke parametre.

### *Istodobna infekcija virusom hepatitisa B ili C*

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da istodobna infekcija virusom hepatitisa C nije imala klinički značajnog utjecaja na izloženost dolutegraviru. Podaci o primjeni u ispitanika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B su ograničeni (vidjeti dio 4.4).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nema dostupnih podataka o učincima kombinacije dolutegravira i lamivudina u životinja.

### Kancerogenost i mutagenost

Dolutegravir nije bio mutagen ni klastogen u *in vitro* testovima provedenima na bakterijskim stanicama i kultiviranim stanicama sisavaca, kao ni u *in vivo* mikronukleusnom testu provedenom na glodavcima. Lamivudin nije bio mutagen u bakterijskim testovima, ali je poput drugih nukleozidnih analoga inhibirao replikaciju stanične DNA u *in vitro* testovima provedenima na sisavcima, kao što je test na mišjem limfomu. Rezultati dva *in vivo* mikronukleusnog testa lamivudina na štakorima bili su negativni. Lamivudin nije pokazao genotoksično djelovanje u ispitivanjima *in vivo*.

Kancerogeni potencijal kombinacije dolutegravira i lamivudina nije se ispitivao. Dolutegravir nije bio kancerogen u dugotrajnim ispitivanjima na miševima i štakorima. U dugoročnim ispitivanjima kancerogenosti peroralnih doza u štakora i miševa lamivudin nije pokazao kancerogeni potencijal.

### Ispitivanja reproduktivne toksičnosti

Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na životinjama pokazala su da dolutegravir i lamivudin prolaze kroz posteljicu.

Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki štakora u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dana gestacije nije uzrokovala toksičnost za majku, razvojnu toksičnost ni teratogenost (izloženost 37,2 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi kod primjene doze od 50 mg, što je utvrđeno na temelju AUC-a nakon primjene jednokratne doze natašte). Peroralna primjena dolutegravira u skotnih ženki kunića u dozama do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dana gestacije nije uzrokovala razvojnu toksičnost ni teratogenost (izloženost 0,55 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi kod primjene doze od 50 mg, što je utvrđeno na temelju AUC-a nakon primjene jednokratne doze natašte). U kunića je toksičnost za majku (smanjen unos hrane, slabo izlučivanje/izostanak fecesa/mokraće, suprimiran prirast tjelesne težine) primijećena kod primjene doze od 1000 mg/kg (izloženost 0,55 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi kod primjene doze od 50 mg, što je utvrđeno na temelju AUC-a nakon primjene jednokratne doze natašte).

Lamivudin nije bio teratogen u ispitivanjima na životinjama, ali je bilo znakova koji su ukazivali na porast rane smrtnosti embrija u kunića pri relativno niskim razinama sistemske izloženosti, usporedivima s onima koje se postižu u ljudi. Sličan učinak nije primijećen u štakora, čak ni pri izuzetno visokoj razini sistemske izloženosti.

Ispitivanja plodnosti na štakorima pokazala su da dolutegravir i lamivudin ne utječu na plodnost mužjaka ni ženki.

### Toksičnost ponovljenih doza

Učinak dugotrajnog svakodnevnog liječenja visokim dozama dolutegravira ocijenjen je u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na štakorima (do 26 tjedana) i majmunima (do 38 tjedana). Primarni učinak dolutegravira bile su gastrointestinalna nepodnošljivost ili iritacija u štakora odnosno majmuna kod primjene doza koje su izazvale sistemske izloženosti približno 28,5 odnosno 1,1 puta veću od kliničke izloženosti u ljudi kod primjene doze od 50 mg, što je utvrđeno na temelju AUC-a nakon primjene jednokratne doze natašte. Budući da se gastrointestinalna nepodnošljivost smatra posljedicom lokalne primjene djelatne tvari, doza sigurna za primjenu (engl. *safety cover*) može se na primjeren način izraziti u mg/kg ili mg/m<sup>2</sup>. Gastrointestinalna nepodnošljivost u majmuna javljala se

nakon primjene doza koje su bile 30 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/kg (određeno na temelju osobe tjelesne težine od 50 kg) te 11 puta veće od ekvivalentne doze u ljudi izražene u mg/m<sup>2</sup> za ukupnu dnevnu kliničku dozu od 50 mg.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična  
natrijev škroboglikolat  
magnezijev stearat  
manitol (E421)  
povidon (K29/32)  
natrijev stearyl fumarat

#### Ovojnica tablete

hipromeloza (E464)  
makrogol  
titanijev dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

Boca  
3 godine

Blister  
2 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Boca  
Neprozirne, bijele boce od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorene polipropilenskim zatvaračima sigurnima za djecu i polietilenskom toplinski zalijepljenom zaštitnom folijom. Jedno pakiranje sadrži jednu bocu s 30 filmom obloženih tableta.

Višestruko pakiranje s 90 (3 boce s 30) filmom obloženih tableta.

Blister  
Blisteri od poliklorotrifluoroetilena (PCTFE), laminirani polivinilkloridnim (PVC) filmom s obje strane i zatvoreni pokrovom od protisne aluminijske folije sigurne za djecu, zalijepljene pomoću laka za toplinsko lijepljenje. Svako blister pakiranje od 30 filmom obloženih tableta sastoji se od četiri blistera koja sadrže 7 filmom obloženih tableta i jednog blistera koji sadrži 2 filmom obložene tablete.

Višestruko pakiranje s 90 (3 blister pakiranja s 30) filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

#### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

#### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 1. srpnja 2019.  
Datum posljednje obnove odobrenja:

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE BOCE (SAMO POJEDINAČNA PAKIRANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg filmom obložene tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1370/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

dovato

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE BOCE (SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA – S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg filmom obložene tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja s 30) tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1370/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

dovato

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SREDNJE PAKIRANJE BOCE (BEZ PLAVOG OKVIRA – SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg filmom obložene tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1370/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

dovato

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**

**NALJEPNICA BOCE**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**



**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ViiV Healthcare BV

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE POJEDINAČNOG BLISTER PAKIRANJA (SAMO POJEDINAČNA PAKIRANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg filmom obložene tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravnatrija i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1370/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

dovato

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKO PAKIRANJE POJEDINAČNOG BLISTER PAKIRANJA (SAMO VIŠESTRUKA PAKIRANJA – S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg filmom obložene tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Višestruko pakiranje: 90 (3 pakiranja s 30) tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1370/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

dovato

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**SREDNJE PAKIRANJE POJEDINAČNOG BLISTER PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA – SASTAVNI DIO VIŠESTRUKOG PAKIRANJA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg filmom obložene tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 300 mg lamivudina.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Kroz usta

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/19/1370/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

dovato

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**NALJEPNICA BLISTERA (pakiranje od 7 tableta u blisteru)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ViiV Healthcare BV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Pon  
Uto  
Sri  
Čet  
Pet  
Sub  
Ned



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**NALJEPNICA BLISTERA (pakiranje od 2 tablete u blisteru)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Dovato 50 mg/300 mg tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

ViiV Healthcare BV

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

Dan Podcertani prazni prostor uključen

Dan Podcertani prazni prostor uključen

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Dovato 50 mg/300 mg filmom obložene tablete dolutegravir/lamivudin

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Dovato i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Dovato
3. Kako uzimati Dovato
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Dovato
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Dovato i za što se koristi

Dovato je lijek koji sadrži dvije djelatne tvari koje se koriste za liječenje infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV): dolutegravir i lamivudin. Dolutegravir pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se nazivaju *inhibitori integraze*, a lamivudin pripada skupini antiretrovirusnih lijekova koji se zovu *nukleozidni analozi inhibitora reverzne transkriptaze* (engl. *nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors*, NRTI).

Dovato se koristi za liječenje HIV infekcije u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg.

Dovato ne može izliječiti HIV infekciju; on održava količinu virusa u tijelu na niskoj razini. Tako pomaže održati broj CD4 stanica u Vašem tijelu. CD4 stanice su jedna vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne jer pomažu organizmu u borbi protiv infekcija.

Neće sve osobe jednako odgovoriti na liječenje lijekom Dovato. Vaš će liječnik nadzirati učinkovitost liječenja.

#### 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Dovato

##### Nemojte uzimati Dovato

- ako ste **alergični** (*preosjetljivi*) na dolutegravir, lamivudin ili neki drugi sastojak ovoga lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ukoliko uzimate lijek **fampridin** (također poznat kao dalfampridin; koristi se kod multiple skleroze).

→ Ako mislite da se nešto od navedenog odnosi na Vas, **obratite se svom liječniku.**

## Upozorenja i mjere opreza

U nekih osoba koje uzimaju Dovato ili druge kombinirane terapije za HIV rizik od pojave ozbiljnih nuspojava veći je nego u drugih. Morate biti svjesni da je taj rizik povećan:

- ako imate umjerenu do tešku jetrenu bolest
- ako ste ikad imali jetrenu bolest, uključujući hepatitis B ili C (ako ste zaraženi virusom hepatitisa B, nemojte prestati uzimati Dovato bez prethodnog savjetovanja s liječnikom, jer se hepatitis može vratiti)
- ako imate bubrežnih tegoba

→ Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas, **obratite se svom liječniku prije nego uzmete Dovato**. Dok uzimate ovaj lijek, možda će Vam biti potrebni dodatni kontrolni pregledi, uključujući krvne pretrage. Pogledajte dio 4. za više informacija.

## Alergijske reakcije

Dovato sadrži dolutegravir. Dolutegravir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva *reakcijom preosjetljivosti*. Morate znati na koje važne znakove i simptome treba pripaziti tijekom liječenja lijekom Dovato.

→ **Pročitajte informacije** u odlomku ‘Alergijske reakcije’ u dijelu 4. ove upute.

## Pripazite na važne simptome

U nekih osoba koje uzimaju lijekove za liječenje HIV infekcije mogu se razviti i neka druga stanja, koja mogu biti ozbiljna. Ona uključuju:

- simptome infekcija i upala
- bol i ukočenost u zglobovima te tegobe s kostima

Morate znati na koje važne znakove i simptome treba pripaziti tijekom liječenja lijekom Dovato.

→ **Pročitajte informacije u odlomku ‘Druge moguće nuspojave’, koji se nalazi u dijelu 4. ove upute.**

## Djeca i adolescenti

Ovaj lijek nije namijenjen za primjenu u djece mlađe od 12 godina i u adolescenata tjelesne težine manje od 40 kg jer se u tih bolesnika nije ispitivao.

## Drugi lijekovi i Dovato

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Ne uzimajte Dovato sa sljedećim lijekom:

- fampridin (također poznat kao dalfampridin), koristi se kod **multiple skleroze**.

Neki lijekovi mogu utjecati na način djelovanja lijeka Dovato ili povećati vjerojatnost pojave nuspojava. I Dovato može utjecati na način djelovanja nekih drugih lijekova.

**Obavijestite svog liječnika** ako uzimate neki od lijekova sa sljedećeg popisa:

- metformin, koji se koristi za liječenje **šećerne bolesti**
- lijekove koji se zovu **antacidi**, a koriste se za liječenje **probavnih smetnji i žgaravice**. **Ne smijete uzeti antacid** unutar 6 sati prije primjene lijeka Dovato ni najmanje 2 sata nakon njegove primjene (pogledajte i dio 3. „Kako uzimati Dovato”)
- dodatke prehrani ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. **Ako Dovato uzimate s hranom**, možete istodobno uzeti i dodatke prehrani ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. **Ako Dovato ne uzimate s hranom, nemojte uzeti dodatak prehrani ili multivitaminski pripravak koji sadrži kalcij, željezo ili magnezij** unutar 6 sati prije primjene lijeka Dovato ni najmanje 2 sata nakon njegove primjene (pogledajte i dio 3. „Kako uzimati Dovato”).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin ili tipranavir/ritonavir, koji se koriste za liječenje **HIV infekcije**
- lijekove (obično u tekućem obliku) koji sadrže sorbitol i druge šećerne alkohole (kao što su ksilitol, manitol, laktitol ili maltitol), ako ih uzimate redovito
- kladribin, koji se koristi za liječenje **leukemije ili multiple skleroze**
- rifampicin, koji se koristi za liječenje tuberkuloze (TBC) i drugih **bakterijskih infekcija**

- fenitoin i fenobarbital, koji se koriste za liječenje **epilepsije**
- okskarbazepin i karbamazepin, koji se koriste za liječenje **epilepsije** ili **bipolarnog poremećaja**
- **gospinu travu** (*Hypericum perforatum*), biljni lijek koji se koristi za liječenje **depresije**  
→ **Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika** ako uzimate bilo koji od tih lijekova. Liječnik će možda odlučiti prilagoditi dozu lijeka ili dogovoriti dodatne kontrolne preglede.

### Trudnoća

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete:

→ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o rizicima i koristima uzimanja lijeka Dovato.

Uzimanje lijeka Dovato u vrijeme začeća ili tijekom prvih šest tjedana trudnoće može povećati rizik od urođene mane koja se zove defekt neuralne cijevi, kao što je *spina bifida* (malformacija kralježnične moždine).

Ako biste tijekom liječenja lijekom Dovato mogli zatrudnjeti:

→ **Razgovarajte sa svojim liječnikom** o tome trebate li koristiti kontracepciju, poput kondoma ili tableta.

Odmah recite liječniku ako zatrudnite ili planirate trudnoću. Liječnik će ponovno procijeniti Vaše liječenje. Nemojte prestati uzimati Dovato bez prethodnog savjetovanja s liječnikom jer bi to moglo naškoditi Vama i Vašem nerođenom djetetu.

### Dojenje

Dojenje se **ne preporučuje** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Male količine sastojaka lijeka Dovato mogu prijeći u majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, morate o tome **razgovarati sa svojim liječnikom što je prije moguće**.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Dovato može uzrokovati omaglicu i druge nuspojave koje mogu utjecati na Vašu razinu pozornosti.

→ Nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima ako niste potpuno sigurni da nemate te nuspojave.

### Dovato sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

## 3. Kako uzimati Dovato

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

- Preporučena doza lijeka Dovato je **jedna tableta jedanput na dan**.

Tabletu progutajte s malo tekućine. Dovato se može uzimati s hranom ili bez nje.

### Primjena u adolescenata

Adolescenti u dobi od 12 do 17 godina koji teže najmanje 40 kg mogu uzimati dozu namijenjenu odraslim osobama - jednu tabletu jedanput na dan.

### Antacidi

Antacidi, lijekovi za probavne smetnje i žgaravicu, mogu spriječiti apsorpciju (ulazak) lijeka Dovato u tijelo i tako umanjiti njegovu djelotvornost.

Nemojte uzimati antacid unutar 6 sati prije primjene lijeka Dovato ni najmanje 2 sata nakon njegove primjene. Druge lijekove koji smanjuju količinu kiseline u želucu, poput ranitidina i omeprazola, možete uzimati istodobno s lijekom Dovato.

→ Za dodatne savjete o uzimanju lijeka Dovato zajedno s lijekovima koji smanjuju količinu kiseline u želucu razgovarajte sa svojim liječnikom.

#### **Dodaci prehrani ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij**

Dodaci prehrani ili multivitaminski pripravci koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij mogu spriječiti apsorpciju lijeka Dovato u tijelo i tako umanjiti njegovu djelotvornost.

Ako Dovato uzimate s hranom, možete istodobno uzeti i dodatke prehrani ili multivitaminske pripravke koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij. Ako Dovato ne uzimate s hranom, nemojte uzeti neki dodatak prehrani ili multivitaminski pripravak koji sadrži kalcij, željezo ili magnezij unutar 6 sati prije primjene lijeka Dovato ni najmanje 2 sata nakon njegove primjene.

→ Za dodatne savjete o uzimanju dodataka prehrani ili multivitaminskih pripravaka koji sadrže kalcij, željezo ili magnezij zajedno s lijekom Dovato razgovarajte sa svojim liječnikom.

#### **Ako uzmete više lijeka Dovato nego što ste trebali**

Ako uzmete previše tableta lijeka Dovato, **obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet.** Ako je moguće, pokažite im pakiranje lijeka Dovato.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Dovato**

Ako propustite uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite. Međutim, ako je do sljedeće doze preostalo manje od 4 sata, preskočite propuštenu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Zatim nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu.

→ **Nemojte uzeti dvostruku dozu** kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Nemojte prestati uzimati Dovato bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.**

Uzimajte Dovato onoliko dugo koliko Vam liječnik preporuči. Nemojte ga prestati uzimati, osim ako Vam to ne savjetuje liječnik. Prekid primjene lijeka Dovato može utjecati na Vaše zdravstveno stanje i na učinak budućeg liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga, **stoga je vrlo važno da sa svojim liječnikom razgovarate o bilo kojoj promjeni svog zdravstvenog stanja.**

#### **Alergijske reakcije**

Dovato sadrži dolutegravir. Dolutegravir može uzrokovati ozbiljnu alergijsku reakciju koja se naziva *reakcijom preosjetljivosti*. To je manje česta nuspojava (može se javiti u do 1 na 100 osoba) kod osoba koje uzimaju dolutegravir. Ako se pojavi bilo koji od sljedećih simptoma:

- kožni osip
- visoka tjelesna temperatura (*vrućica*)
- nedostatak energije (*umor*)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- bolovi u mišićima ili zglobovima

→ **Odmah se javite liječniku.** Liječnik će možda napraviti pretrage kako bi provjerio rad jetre, bubrega ili krvi te će Vam možda reći da prestanete uzimati Dovato.

#### **Vrlo česte nuspojave**

Mogu se javiti u **više od 1 na 10** osoba:

- glavobolja
- proljev
- mučnina

## Česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 10** osoba:

- depresija (osjećaj duboke tuge i bezvrijednosti)
- osip
- svrbež (*pruritus*)
- povraćanje
- bol ili nelagoda u trbuhu (*abdomenu*)
- povećanje tjelesne težine
- vjetrovi (*flatulencija*)
- omaglica
- omamljenost
- poteškoće sa spavanjem (*nesanica*)
- neuobičajeni snovi
- nedostatak energije (*umor*)
- opadanje kose
- tjeskoba
- bol u zglobovima
- bol u mišićima

Česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povišene vrijednosti jetrenih enzima (*aminotransferaza*)
- povišene vrijednosti enzima koji nastaju u mišićima (*kreatin fosfokinaze*)

## Manje česte nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 100** osoba:

- upala jetre (*hepatitis*)
- pokušaj samoubojstva (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili mentalnim zdravljem)
- suicidalne misli (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili mentalnim zdravljem)
- napadaj panike

Manje česte nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- smanjen broj stanica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi (*trombocitopenija*)
- nizak broj crvenih krvnih stanica (*anemija*) ili nizak broj bijelih krvnih stanica (*neutropenija*)

## Rijetke nuspojave

Mogu se javiti u **do 1 na 1000** osoba:

- zatajenje jetre (znakovi mogu uključivati žutu boju kože i bjeloočnica ili neobično tamnu mokraću)
- oticanje, ponekad lica ili usta (*angioedem*), koje otežava disanje
- upala gušterače (*pankreatitis*)
- razgradnja mišićnog tkiva
- samoubojstvo (osobito u bolesnika koji su ranije imali problema s depresijom ili mentalnim zdravljem)

→ **Odmah obavijestite svog liječnika** ako primijetite bilo kakve probleme s mentalnim zdravljem (pogledajte i druge prethodno navedene probleme s mentalnim zdravljem).

Rijetke nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- povećanje vrijednosti bilirubina (pokazatelja jetrene funkcije)
- povećanje vrijednosti enzima koji se zove *amilaza*

### **Vrlo rijetke nuspojave**

Mogu se javiti u **do 1 na 10 000** osoba:

- laktacidoza (prekomjerna količina mliječne kiseline u krvi)
- utrnulost, trnci u koži
- slabost u udovima

Vrlo rijetke nuspojave koje se mogu vidjeti u nalazima krvnih pretraga:

- nemogućnost koštane srži da proizvede nove crvene krvne stanice (*izolirana aplazija crvenih krvnih stanica*)

### **Druge moguće nuspojave**

U osoba koje primaju kombiniranu terapiju za HIV infekciju mogu se javiti i druge nuspojave.

### **Simptomi infekcije i upale**

Osobe s uznapredovalom HIV infekcijom ili AIDS-om imaju oslabljen imunosni sustav te su sklonije razvoju ozbiljnih infekcija (oportunističke infekcije). Takve su infekcije prije liječenja možda bile „u mirovanju” pa ih oslabljen imunosni sustav nije mogao prepoznati. Nakon početka liječenja imunosni sustav jača i može napasti infekcije, što može uzrokovati simptome infekcije ili upale. Simptomi obično uključuju vrućicu te neke od sljedećih simptoma:

- glavobolju
- bol u trbuhu
- otežano disanje

Kako postaje snažniji, imunosni sustav u rijetkim slučajevima može napasti i zdravo tkivo (*autoimuni poremećaji*). Simptomi autoimunih poremećaja mogu se pojaviti mjesecima nakon početka uzimanja lijeka za liječenje HIV infekcije. Simptomi mogu uključivati:

- osjećaj lupanja srca (brzi ili nepravilni otkucaji srca) ili nevoljno drhtanje
- hiperaktivnost (prekomjeren nemir i kretanje)
- slabost koja počinje u šakama i stopalima i širi se prema trupu

**Ako dobijete bilo koji simptom infekcije** ili ako primijetite neki od gore navedenih simptoma:

→ **Odmah obavijestite svog liječnika.** Nemojte uzimati druge lijekove za infekciju bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

### **Bol i ukočenost u zglobovima, tegobe s kostima**

U nekih osoba koje uzimaju kombiniranu terapiju za HIV infekciju može se razviti bolest koja se zove *osteonekroza*. Kod te su bolesti dijelovi koštanog tkiva trajno oštećeni zbog smanjenog dotoka krvi u kosti. Osobe mogu biti sklonije toj bolesti:

- ako dugotrajno uzimaju kombiniranu terapiju
- ako uzimaju i protuupalne lijekove koji se zovu kortikosteroidi
- ako piju alkohol
- ako im je imunosni sustav jako oslabljen
- ako su pretile

### **Znakovi osteonekroze uključuju:**

- ukočenost zglobova
- tupe bolove i probadanja u zglobovima (osobito u kuku, koljenu ili ramenu)
- otežano kretanje

Ako primijetite bilo koji od navedenih simptoma:

→ **Obavijestite svog liječnika.**

### **Učinci na tjelesnu težinu, lipide u krvi i glukozu u krvi:**

Tijekom terapije za HIV infekciju može doći do povećanja u tjelesnoj težini te razini lipida i glukoze u krvi. To je djelomično povezano s poboljšanim zdravstvenim stanjem i životnim stilom, a ponekad i sa samim lijekovima protiv HIV infekcije. Vaš doktor će testirati ove promjene.



## **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Dovato**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i boci ili blisterima iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Dovato sadrži**

- Djelatne tvari su dolutegravir i lamivudin. Jedna tableta sadrži 50 mg dolutegravira u obliku dolutegravirnatrija i 300 mg lamivudina.
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, magnezijev stearat, manitol (E421), povidon (K29/32), natrijev stearilfumarat, hipromeloza (E464), makrogol, titanijev dioksid (E171).

### **Kako Dovato izgleda i sadržaj pakiranja**

Dovato filmom obložene tablete su ovalne, bikonveksne, bijele tablete s utisnutom oznakom „SV 137” na jednoj strani.

Filmom obložene tablete dolaze u bocama zatvorenima zatvaračima sigurnima za djecu ili u blisterima sigurnima za djecu.

#### Boca

Jedna boca sadrži 30 filmom obloženih tableta.

Dostupna su i višestruka pakiranja koja sadrže 90 filmom obloženih tableta (3 boce s 30 filmom obloženih tableta).

#### Blister

Svako blister pakiranje od 30 filmom obloženih tableta sastoji se od četiri blistera koja sadrže 7 filmom obloženih tableta i jednog blistera koji sadrži 2 filmom obložene tablete.

Dostupna su i višestruka pakiranja koja sadrže 90 filmom obloženih tableta (3 blister pakiranja s 30 filmom obloženih tableta).

Na tržištu u Vašoj zemlji se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 80088309

**Danmark**

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

**Malta**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 356 80065004

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**Norge**

GlaxoSmithKline AS  
Tlf: + 47 22 70 20 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 385 800787089

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {mjesec GGGG}.**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.