

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg dolutegravirt (dolutegravir-nátrium formájában) és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Fehér, ovális, bikonvex, kb. 18,5 × 9,5 mm méretű filmtabletta, egyik oldalán „SV 137” bevétellel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Dovato felnőttek és 12 évesnél idősebb, legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők 1-es típusú humán immunhiány-vírus (HIV-1) fertőzésének kezelésére javallott, akiknél nem ismert vagy nem feltételezhető integrázgátló gyógyszer-csoporttal vagy lamivudinnal szembeni rezisztencia (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Dovato-t HIV-fertőzés kezelésében tapasztalt orvosnak kell rendelnie.

Adagolás

Felnőttek, gyermekek és serdülők (12 évesnél idősebb, legalább 40 kg testtömegűek)

A Dovato ajánlott dózisa felnőtteknek, gyermekeknek és serdülőknek egy 50 mg/300 mg-os tablett naponta egyszer.

Dózismódosítás

A dolutegravir különálló gyógyszerként is rendelkezésre áll, amennyiben a dózismódosítás gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás miatt indokolt (pl. rifampicin, karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin, fenobarbitál, orbáncfű, etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül), efavirenz, nevirapin vagy tipranavir/ritonavir, lásd 4.4 és 4.5 pont). Ezekben az esetekben az orvosnak át kell tanulmányoznia az önálló dolutegravir gyógyszer alkalmazási előírását.

Kihagyott adagok

Ha a beteg elmulasztotta bevenni a Dovato egy adagját, akkor be kell vennie a Dovato-t amilyen hamar lehetséges, feltéve, hogy a következő adag bevételére nem 4 órán belül esedékes. Ha a következő adag 4 órán belül esedékes, a betegnek nem kell bevennie a kihagyott adagot, hanem folytatnia kell a szokásos adagolási rendet.

Idősek

A Dovato 65 éves és ennél idősebb betegeknél történő alkalmazásáról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A Dovato alkalmazása nem javasolt olyan betegeknél, akik kreatinin clearance-e < 30 ml/perc (lásd 5.2 pont). Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség dózismódosításra. A lamivudin expozíció azonban szignifikánsan megnő azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin-clearance nem éri el az 50 ml/perc értéket (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban (Child–Pugh A vagy B stádium) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. Nem állnak rendelkezésre adatok súlyos májkárosodásban (Child–Pugh C stádium) szenvedő betegekről, ezért ennél a betegcsoportnál a Dovato elővigyázattal alkalmazandó (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Dovato biztonságosságát és hatásosságát 12 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nem állnak rendelkezésre adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Dovato táplálékkal együtt vagy anélkül egyaránt bevehető (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Olyan szűk terápiás tartományú gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazás, amelyek szubsztrátjai a szerves kation transzporter (OCT) 2-nek, beleértve többek között a fampridint (amely dalfampridin néven is ismert, lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Túlérzékenységi reakciók

A dolutegravirral kapcsolatban túlérzékenységi reakciókat jelentettek bőrkiütéssel, nem specifikus tünetekkel és néha szervi diszfunkcióval, beleértve a súlyos májreakciókat. A Dovato és egyéb gyanús gyógyszerek adását azonnal abba kell hagyni, ha túlérzékenységi reakciók jelei vagy tünetei alakulnak ki (a teljesség igénye nélkül: súlyos bőrkiütés vagy az emelkedett májenzimszintekkel kísért bőrkiütés, láz, általános rossz közérzet, fáradtság, izom- vagy ízületi fájdalmak, hólyagos kiütések a bőrön, szájszáj elváltozások, conjunctivitis, arcoedema, eosiniphilia, angiooedema). A klinikai állapotot, beleértve a máj aminosztransferáz- és a bilirubin-szinteket, rendszeres ellenőrzés alatt kell tartani. A túlérzékenységi reakciók kialakulását követően a Dovato vagy más gyanús hatóanyag szedésének abbahagyását illető késlekedés életveszélyes allergiás reakciókhoz vezethet.

Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális terápia során testtömeg-növekedés, vérlipid- és vércukorszint-emelkedés fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség kontrolljával és az életmóddal. A lipidek és a testtömeg esetén egyes esetekben bizonyíték van a kezelés hatására vonatkozóan. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipid-rendellenességeket klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

Májbetegség

A krónikus hepatitis B-ben vagy C-ben szenvedő és kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél fokozott a májat érintő súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű mellékhatások kockázata.

A hepatitis B vagy C egyidejű antivirális kezelése esetén ezen gyógyszerek alkalmazási előírását is figyelembe kell venni.

A Dovato lamivudint is tartalmaz, amely hepatitis B ellen hatásos. A dolutegravirnak nincs ilyen hatása. A lamivudin-monoterápiában általában nem tekinthető megfelelő kezelésnek a hepatitis B ellen, mivel a hepatitis B elleni rezisztencia kialakulásának kockázata nagy. A Dovato hepatitis B társfertőzésben szenvedő betegeknél történő alkalmazása esetén ezért általában szükség van kiegészítő antivirális kezelésre. Figyelembe kell venni a terápiás irányelveket.

Ha a Dovato-kezelést leállítják hepatitis B-vel is fertőzött betegeknél, ajánlatos mind a májfunkciós tesztek, mind a HBV replikáció markerek időszakonkénti ellenőrzése, mivel a lamivudin megvonása a hepatitis akut exacerbációját okozhatja.

Azoknál a betegeknél, akiknél már előzetesen kialakult májműködési zavar, beleértve a krónikus aktív hepatitis-t, nagyobb gyakorisággal jelentkeznek májfunkció-rendellenességek a kombinált antiretrovirális kezelés során, és ezért állapotukat a szokásos módon kell ellenőrizni. Ha az ilyen betegek májbetegségének rosszabbodása tapasztalható, mérlegelni kell a kezelés megszakítását vagy leállítását.

Immunreaktívációs szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia (combination antiretroviral therapy, CART) megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunistá patogénnel szemben gyulladásos reakció léphet fel, ami súlyos klinikai állapot kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciót általában a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Főbb példák erre a *Cytomegalovírus* retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jirovecii* okozta pneumonia (amit gyakran PCP-nek neveznek). Bármilyen gyulladásos tünetet ki kell vizsgálni, illetve szükség esetén kezelni kell. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették immunreaktíváció esetén, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak.

Az immun-rekonstitúciós szindrómával összhangban a májfunkciós értékek emelkedését figyelték meg egyes hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél a dolutegravir-kezelés kezdetén. Hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél ajánlott a májfunkciós értékek rendszeres ellenőrzése (lásd a „Májbetegség” című szakaszt korábban ebben a pontban, valamint lásd még 4.8 pont).

Mitokondriális diszfunkció *in utero* expozíciót követően

A nukleozid és nukleotid analógok különböző mértékben befolyásolhatják a mitokondriális funkciót, ami a sztavudin, a didanozin és a zidovudin esetében a legkifejezettebb. Mitokondriális diszfunkcióról számoltak be azoknál a HIV negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid analóg expozíciónak voltak kitéve. Ezek az esetek túlnyomórészt zidovudint tartalmazó kezelésekkel összefüggésben léptek fel. A legfontosabb jelentett mellékhatások hematológiai eltérések (anaemia, neutropenia) és anyagcserezavarok (hyperlactataemia, hyperlipasaemia) voltak. Ezek a mellékhatások gyakran átmenetiek voltak. Ritkán késői neurológiai zavarokról is beszámoltak (izomtónus-fokozódás, görcsroham, viselkedési zavarok). Egyelőre nem ismert, hogy átmeneti vagy tartós neurológiai zavarokról van-e szó. Ezeket az eredményeket minden olyan, *in utero* nukleozid és nukleotid analóg-expozíciónak kitett gyermeknél figyelembe kell venni, akinél ismeretlen etiológiájú, súlyos klinikai tünetek, különösen neurológiai tünetek jelentkeznek. Ezek az eredmények nem befolyásolják az antiretrovirális terápiára vonatkozó nemzeti ajánlásokat, amelyeket terhes nők számára, a HIV vertikális átvitelének megelőzése céljából dolgoztak ki.

Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok alkalmazását, a bifoszfonátokat, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

Opportunista fertőzések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a dolutegravir, lamivudin vagy bármely más antiretrovirális kezelés nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és továbbra is kialakulhatnak opportunista fertőzések és a HIV-fertőzés egyéb szövődményei. Ezért a betegeket az ilyen szövődményes HIV-betegségek kezelésében jártas orvos gondos megfigyelése alatt kell tartani.

Alkalmazása közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő egyéneknél

Azoknál a Dovato-t kapó betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 49 ml/perc között volt, 1,6–3,3-szor magasabb lamivudin-expozíció (AUC) fordulhat elő, mint azoknál a betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e ≥ 50 ml/perc. A biztonságosságra vonatkozóan nincsenek, olyan randomizált, kontrollált vizsgálatokból származó adatok, amelyekben a Dovato-t és az egyes hatóanyagokat olyan betegeknél hasonlították össze, akiknek a kreatinin clearance-e 30 és 49 ml/perc között volt, és akik módosított lamivudin-dózist kaptak. A lamivudin eredeti regisztrációs vizsgálataiban, amikor zidovudinnal kombinálva alkalmazták, a magasabb lamivudin-expozíciókhoz magasabb arányú hematológiai toxicitás (neutropenia és anaemia) társult, azonban a kezelés neutropenia vagy anaemia miatti megszakítása mind a két esetben $< 1\%$ volt. Egyéb lamivudinnal összefüggésbe hozható mellékhatások (például emésztőrendszeri és májbetegségek) is előfordulhatnak.

Azoknál a Dovato-t kapó betegeknél, akiknek a kreatinin clearance-e tartósan 30 és 49 ml/perc között van, ellenőrizni kell a lamivudinnal összefüggésbe hozható mellékhatásokat, különösen a hematológiai toxicitásokat. Újonnan kialakuló vagy súlyosbodó neutropenia vagy anaemia esetén a lamivudin dózisának módosítása javasolt, a lamivudin alkalmazási előírásában foglaltak szerint, ami a Dovato-val nem érhető el. A Dovato alkalmazását fel kell függeszteni, és a kezelési séma kialakításához az egyes hatóanyagokat külön-külön kell alkalmazni.

Gyógyszerkölsönhatások

A dolutegravir ajánlott dózisa naponta kétszer 50 mg, rifampicinnel, karbamazepinnel, oxkarbazepinnel, fenitoinnal, fenobarbitállal, közönséges orbáncfűvel, etravirinnel (hatásfokozóval kiegészített proteázgátlók nélkül), efavirenzzel, nevirapinnal vagy tipranavir/ritonavirrel történő egyidejű alkalmazás esetén (lásd 4.5 pont).

A Dovato nem adható egyidejűleg polivalens kationt tartalmazó savlekötőkkel. A polivalens kationt tartalmazó savlekötőket 2 órával a Dovato bevétele után vagy 6 órával az előtt javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

Étkezés közben a Dovato és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítő vagy multivitamin készítmények egyidejűleg bevehetők. Ha a Dovato éhgyomorra kerül bevitelre, a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítő vagy multivitamin készítményeket 2 órával a Dovato bevétele után vagy 6 órával az előtt javasolt bevenni (lásd 4.5 pont).

A dolutegravir növeli a metformin koncentrációját. A Dovato és a metformin egyidejű alkalmazásának megkezdésekor és befejezésekor a glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelni kell a metformin dózisának módosítását (lásd 4.5 pont). A metformin a vesén át ürül, így a Dovato-val való egyidejű alkalmazás esetén fontos a vesefunkció rendszeres ellenőrzése. Ez a kombináció fokozhatja a tejsavas acidosis kockázatát közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő (3a stádiumú, 45–

59 ml/perc kreatinin clearance) betegeknél, így óvatosság ajánlott. Nyomatékosan javasolt mérlegelni a metformin dózisának csökkentését.

A Dovato kladribinnel történő együttadása nem javasolt (lásd 4.5 pont).

A Dovato nem szedhető dolutegravirt, lamivudint vagy emtricitabint tartalmazó egyéb gyógyszerekkel, kivéve amikor gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatás miatt a dolutegravir dózismódosítására van szükség (lásd 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Nem végeztek gyógyszerinterakciós vizsgálatokat a Dovato-val. A Dovato dolutegravirt és lamivudint tartalmaz, így az ezen hatóanyagokkal kapcsolatban megállapításra került bármely kölcsönhatás releváns a Dovato-ra nézve. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatás a dolutegravir és lamivudin között.

Más gyógyszerek hatása a dolutegravir és a lamivudin farmakokinetikájára

A dolutegravir főként az uridin-difoszfát-glükuronozil-transzferáz (UGT) 1A1 által katalizált metabolizmus útján ürül. A dolutegravir egyúttal az UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoprotein (Pgp) és az emlő carcinoma rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja is. Ezért a Dovato és az egyéb, az UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 és/vagy Pgp-t gátló gyógyszerek együttadása esetén a dolutegravir plazmakoncentrációja megnövekedhet. Azok a gyógyszerek, amelyek ezen enzimeket vagy transzportereket indukálják, csökkenthetik a dolutegravir plazmakoncentrációját és a dolutegravir terápiás hatását.

A dolutegravir abszorpcióját egyes, fém-kationt tartalmazó savlekötő gyógyszerek és táplálék-kiegészítő csökkentik (lásd 1. táblázat).

A lamivudin a vesén keresztül ürül. A lamivudin vizeletbe történő aktív renális szekréciója az OCT2-n, illetve a multidrug és toxin extrúziós transzportereken (MATE1 és MATE2-K) keresztül zajlik. A trimetoprim (ezen transzporterek gátlója) kimutathatóan növeli a lamivudin plazmakoncentrációját, azonban az így bekövetkező növekedés nem volt klinikailag jelentős (lásd 1. táblázat). A dolutegravir az OCT2 és MATE1 gátlója, ugyanakkor egy több vizsgálatot összesítő analízis alapján a lamivudin koncentrációk hasonlóak voltak dolutegravirral történő együttadáskor vagy anélkül, amely arra utal, hogy a dolutegravirnak *in vivo* nincs releváns hatása a lamivudin expozíciójára. A lamivudin szubsztrátja a OCT1 hepatikus update transzporternek is. Mivel a máj útján történő elimináció csekély szerepet játszik a lamivudin clearance-ében, nem valószínű, hogy az OCT1-gátlás útján történő gyógyszerkölcsönhatások klinikailag jelentősek lennének.

Bár a lamivudin *in vitro* a BCRP és a Pgp szubsztrátja, a lamivudin magas abszolút biohasznosulását tekintve (lásd 5.2 pont) ezen efflux transzporterek inhibitorai nem valószínű, hogy klinikailag jelentős hatást gyakorolnának a lamivudin koncentrációira.

A dolutegravir és a lamivudin hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vivo a dolutegravir nem gyakorolt hatást a midazolámra, amely a CYP3A4 aktivitás egy tesztvegyülete. Az *in vivo* és/vagy *in vitro* adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek valamelyik jelentősebb enzim vagy transzporter (mint például a CYP3A4, CYP2C9 és Pgp) szubsztrátjai (további információért lásd az 5.2 pontot).

In vitro a dolutegravir gátolja az OCT2 és MATE1 renális transzportereket. *In vivo* a kreatinin clearance 10-14%-os (a szekréciós frakció OCT2- és MATE1-transzport függő) csökkenését figyelték meg betegeknél. *In vivo* a dolutegravir emelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása függ az OCT2-től, illetve a MATE1-től (pl. fampridin [dalfampridin néven is ismert], metformin) (lásd 1. táblázat és 4.3 pont).

A dolutegravir *in vitro* gátolta az (OAT)1 és OAT3 renális szerves anion uptake transzportereket. Az OAT-szubsztrát tenofovir *in vivo* farmakokinetikájára gyakorolt hatás hiánya alapján nem valószínű az OAT1 *in vivo* gátlása. Az OAT3 gátlását nem tanulmányozták *in vivo*. A dolutegravir megnövelheti azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek kiválasztódása az OAT3-tól függ.

In vitro a lamivudin gátolta az OCT1-t és OCT2-t, ennek klinikai jelentősége nem ismert.

Egyes kiválasztott antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerekkel fennálló igazolt és elméletileg várható kölcsönhatások az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra.

Kölcsönhatás táblázat

A dolutegravir, lamivudin és az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek kölcsönhatásai az 1. táblázatban kerülnek felsorolásra (az emelkedés jelölése „↑”, a csökkenése „↓”, a változatlanságé „↔”, a koncentráció-idő görbe alatti területé „AUC”, a maximális megfigyelt plazmakoncentrációé „C_{max}”, míg az adagolási intervallum végén mért koncentrációé „C_τ”). A táblázat nem tekinthető teljesnek, de reprezentatív a vizsgált gyógyszerceportokra.

1. táblázat: Gyógyszerkölcsönhatások

Gyógyszerek terápiás területek szerinti felsorolásban	Kölcsönhatás A változás mértani átlaga (%)	Az együttes alkalmazásra vonatkozó ajánlások
Antiretrovirális gyógyszerek		
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáztgátlók</i>		
Etravirin (hatásfokozóval kiegészített proteáztgátlók nélkül) / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirin ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A hatásfokozóval kiegészített proteáztgátlók nélkül adott etravirin csökkentette a dolutegravir plazmakoncentrációját. A dolutegravir ajánlott dózisa naponta kétszer 50 mg hatásfokozóval kiegészített proteáztgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazása esetén. Mivel a Dovato fix dózisú tabletta, a hatásfokozóval kiegészített proteáztgátlók nélkül adott etravirin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Lopinavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.

Darunavir + ritonavir + etravirin / dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Efavirenz/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott dózisa efavirenzzel történő együttadás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tabletta, az efavirenz egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Nevirapin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; hasonló expozíció csökkenés várható az indukció következtében, mint amit az efavirenzzel figyeltek meg.)	A dolutegravir ajánlott dózisa nevirapinnal való együttadás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tabletta, a nevirapin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Rilpivirin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirin ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Nukleozid típusú reverz transzkriptázgátlók (NRTI-k)</i>		
Tenofovir-dizoproxil Emtricitabin, didanozin, sztavudin, tenofovir, alafenamid, zidovudin	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ A kölcsönhatást nem vizsgálták	Dózismódosítás nem szükséges, ha a Dovato-t tenofovirral, didanozinnal, sztavudinnal vagy zidovudinnal együtt adják. A Dovato emtricitabint tartalmazó gyógyszerekkel kombinációban történő alkalmazása nem ajánlott, mivel mind a lamivudin (a Dovato-ban), mind pedig az emtricitabin citidin-analógok (azaz intracelluláris interakciók kockázata áll fenn), lásd 4.4 pont.

<i>Proteázgátlók</i>		
Atazanavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (korábbi kontrollok) (UGT1A1 és CYP3A enzimek gátlása)	Dózismódosítás nem szükséges.
Atazanavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott dózisa tipranavir/ritonavir kombinációval való együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tablettá, a tipranavir/ritonavir egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Fozamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fozamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A fozamprenavir/ritonavir kombináció csökkenti a dolutegravir koncentrációját, de III. fázisú vizsgálatokban ez nem eredményezett csökkent hatásosságot. Dózismódosítás nem szükséges.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.

Egyéb antivirális gyógyszerek		
Daklataszvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklataszvir ↔	A daklataszvir nem változtatta meg a dolutegravir plazmakoncentrációját klinikailag jelentős mértékben. A dolutegravir nem változtatta meg a daklataszvir plazmakoncentrációját. Dózismódosítás nem szükséges.
Ledipasvir/ szofoszbuvir/ lamivudin (abakavirral)	lamivudin ↔ ledipasvir ↔ szofoszbuvir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Szofoszbuvir/ velpataszvir/ dolutegravir	dolutegravir ↔ szofoszbuvir ↔ velpataszvir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
Ribavirin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős kölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
Fertőzés elleni gyógyszerek		
Trimetoprim/ szulfametoxazol (ko-trimoxazol)/ lamivudin (160 mg/800 mg naponta egyszer 5 napig/ 300 mg egyszeri adag)	Lamivudin: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: AUC ↔ Szulfametoxazol: AUC ↔ (szerves kation transzporter gátlás)	Dózismódosítás nem szükséges.
Antimikobakteriális gyógyszerek		
Rifampicin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott dózisa rifampicinnel való együttes alkalmazás esetén naponta kétszer 50 mg. Mivel a Dovato fix dózisú tablettát, a rifampicin egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Rifabutin/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	Dózismódosítás nem szükséges.
Antikonvulzív szerek		
Karbamazepin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	A dolutegravir ajánlott dózisa naponta kétszer 50 mg ezekkel a metabolizmust indukáló gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás esetén. Mivel a

Fenobarbitál/ dolutegravir Fenitoin/ dolutegravir Oxkarbazepin/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	Dovato fix dózisú tablettá, az ezekkel a metabolizmust indukáló gyógyszerekkel történő együttes alkalmazás időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell szedni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
Antihisztaminok (hisztamin H2 receptor antagonisták)		
Ranitidin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős köölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
Cimetidin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Klinikailag jelentős köölcsönhatás nem valószínű.	Dózismódosítás nem szükséges.
Citotoxikumok		
Kladribin/ lamivudin	Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. A lamivudin <i>in vitro</i> gátolja a kladribin intracelluláris foszforilációját, amely klinikai körülmények között történő együttadásuk esetén a kladribin hatásvesztésének esetleges kockázatához vezet. Egyes klinikai megfigyelések szintén alátámasztják a lamivudin és a kladribin esetleges köölcsönhatását.	A Dovato és a kladribin együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
Egyéb gyógyszerek		
<i>Szorbit</i>		
Szorbit oldat (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	300 mg lamivudin belsőleges oldat, egyszeri adag Lamivudin: AUC ↓ 14%, 32%, 36% C _{max} ↓ 28%, 52%, 55%	Amikor csak lehetséges, kerülendő a Dovato hosszú távú egyidejű alkalmazása szorbitot vagy egyéb, ozmotikus hatású polialkoholt vagy monoszacharid cukoralkoholt tartalmazó gyógyszerekkel (pl. xilit, mannit, laktit, maltit). Amennyiben a hosszabb ideig tartó egyidejű alkalmazás nem kerülhető el, mérlegelendő a HIV-1 vírusterhelés gyakoribb monitorozása.
<i>Kálium csatorna-blokkolók</i>		

Fampridin (dalfampridin néven is ismert)/dolutegravir	Fampridin ↑	A dolutegravirral történő egyidejű alkalmazás potenciálisan görcsrohamokat okozhat az OCT2 transzporter gátlása miatt megemelkedő fampridin plazmakoncentráció következtében, az egyidejű alkalmazást nem vizsgálták. A fampridin Dovato-val történő egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<i>Savlekötők és táplálék-kiegészítők</i>		
Magnézium/ alumínium-tartalmú savlekötők/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Komplexxképzés a polivalens ionokkal)	A magnézium/alumínium tartalmú savlekötők a Dovato-tól időben jól elkülönítve szedendők (legalább 2 órával utána vagy 6 órával előtte).
Kalciumpótló készítmények/ dolutegravir (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Komplexxképzés a polivalens ionokkal)	- Étkezés közben bevehető egyidejűleg a Dovato és a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítő vagy multivitamin készítmények. - Ha a Dovato éhgyomorra kerül bevételre, az ilyen készítményeket legalább 2 órával a Dovato bevétele után vagy legalább 6 órával az előtt javasolt bevenni.
Vaspótló készítmények/ dolutegravir (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Komplexxképzés a polivalens ionokkal)	A hivatkozott dolutegravir-expozíció csökkenéseket a dolutegravir és ezen készítmények éhgyomorra történő bevételekor figyelték meg. Teli gyomor esetén a kalcium vagy vaspótlókkal történt egyidejű bevétel esetén az expozíció változását a táplálékhatás módosította, ennek hatására az expozíció hasonló volt, mint a dolutegravir éhgyomorra történő bevételekor észlelt.
Multivitaminok (kalcium- vas- és magnézium-tartalmúak)/ dolutegravir (éhgyomorra történő bevétel)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Komplexxképzés a polivalens ionokkal)	
<i>Protonpumpa-gátlók</i>		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Dózismódosítás nem szükséges.
<i>Kortikoszteroidok</i>		
Prednizon/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Dózismódosítás nem szükséges.

<i>Antidiabetikumok</i>		
Metformin/ dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Ha naponta egyszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Ha naponta kétszer 50 mg dolutegravirral együtt alkalmazzák: Metformin AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	A glikémiás kontroll fenntartása érdekében mérlegelendő a metformin dózisának módosítása a Dovato-val történő együttes alkalmazás kezdetén és abbahagyásakor. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél mérlegelni kell a metformin dózisának módosítását a Dovato-val történő egyidejű alkalmazás esetén, a tejsavas acidosis kockázatának fokozódása miatt, a metformin-koncentráció emelkedése következtében (lásd 4.4 pont).
<i>Gyógynövénykészítmények</i>		
Közönséges orbáncfű/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nem vizsgálták; csökkenés várható az UGT1A1 és a CYP3A enzimindukció miatt, a karbamazepinnél megfigyelthez hasonló csökkenés várható.)	A dolutegravir ajánlott dózisa naponta kétszer 50 mg közönséges orbáncfűvel történő együttes alkalmazás esetén. Mivel a Dovato fix dózisú tablettát, a közönséges orbáncfű egyidejű alkalmazásának időtartama alatt egy kiegészítő 50 mg-os dolutegravir tablettát kell bevenni, kb. 12 órával a Dovato után (különálló dolutegravir készítmény rendelkezésre áll ehhez a dózismódosításhoz, lásd 4.2 pont).
<i>Orális fogamzásgátlók</i>		
Etinilösztadiol (EE) és norgestromin (NGMN)/ dolutegravir	A dolutegravir hatása: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% A dolutegravir hatása: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	A dolutegravir nem gyakorolt farmakodinámiás hatást a luteinizáló hormonra (LH), a folliculus stimuláló hormonra (FSH) és a progeszteronra. Nem szükséges az orális fogamzásgátlók dózismódosítása Dovato-val való együttes alkalmazás esetén.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A Dovato klinikailag indokolt esetben alkalmazható terhesség alatt.

A dolutegravir terhes nőknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhesség kimenetelének eredménye) nem igazolt sem malformatív, sem föto/neonatalis toxicitást. A lamivudin terhes nőknél történő alkalmazásáról rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhesség kimenetelének eredménye) nem igazolt sem malformatív, sem föto/neonatalis toxicitást.

Ennek a kettős kombinációnak terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat (300-nál kevesebb terhesség kimenetelének eredménye) áll rendelkezésre.

A dolutegravir + lamivudin kettős kombinációjú protokoll szerinti kezelés hatásosságát és biztonságosságát terhességben nem vizsgálták.

Két nagy, Botswanában (Tsepamo) és Szváziföldön végzett, terhességi kimenetekre vonatkozó surveillance vizsgálatból származó adatok (több mint 14 000 terhességi kimenetel), valamint egyéb források sem utalnak, a velőcsőzáródási rendellenességek kockázatának növekedésére a dolutegravir-expozíciót követően.

A velőcsőzáródási rendellenesség az átlag populációban 1000 élveszületésből 0,5–1 esetben fordul elő (0,05–0,1%).

A Tsepamo-vizsgálat adatai nem mutatnak szignifikáns különbséget a velőcsőzáródási rendellenességek prevalenciájában (0,11%) a fogantatáskor dolutegravir-kezelésben részesült (több mint 9400 expozíció), a fogantatáskor dolutegravirt nem tartalmazó antiretrovirális kezelésben részesült (0,11%), és a nem HIV-fertőzött (0,07%) anyák csecsemői között.

A Szváziföldön végzett vizsgálat adatai szerint a velőcsőzáródási rendellenességek prevalenciája (0,08%) azonos volt a fogantatáskor dolutegravir-kezelésben részesült (több mint 4800 expozíció), és a nem HIV-fertőzött (0,08%) anyák csecsemői között.

Az antiretrovirális kezelés terhességi regiszter (APR) több mint 1000 olyan terhességre vonatkozó adatai, ahol az első trimeszterben dolutegravirt alkalmaztak, valamint 1000 olyan terhességre vonatkozó adatai, ahol az első trimeszterben lamivudint alkalmaztak nem utalnak a súlyos fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára, az általános populációhoz vagy a HIV-fertőzött nőkhez képest. A dolutegravir + lamivudin kombináció terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek APR adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat (300-nál kevesebb terhesség kimenetelének eredménye) áll rendelkezésre.

Az állatokon dolutegravirral végzett reprodukzív toxikológiai vizsgálatok során nem azonosítottak a fejlődésre gyakorolt káros következményeket, ideértve a velőcsőzáródási rendellenességet is (lásd 5.3 pont).

A dolutegravir embernél átjut a placentán. HIV-fertőzött terhes nőknél a dolutegravir-koncentráció medián értéke kb. 1,3-szer magasabb volt a köldökzsinórban, mint az anyai perifériás plazmában. Kimutatták, hogy embereknél a lamivudin átjut a placentán.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre gyakorolt hatásairól.

A lamivudin állatokon végzett vizsgálatokban a korai embrionális elhullás növekedését okozta nyulakban, patkányokban azonban nem (lásd 5.3 pont).

Állatkísérletek alapján a lamivudin gátolhatja a sejtek DNS replikációját (lásd 5.3 pont). Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Mitokondriális diszfunkció

A nukleozid- és nukleotid-analógok *in vitro* és *in vivo* bizonyítottan különböző mértékű mitokondriális károsodást okoznak. Beszámoltak mitokondriális diszfunkcióról olyan HIV-negatív csecsemőknél, akik *in utero* és/vagy születés után nukleozid-analóg expozíciónak voltak kitéve (lásd 4.4 pont).

Szoptatás

A dolutegravir kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe (az anyatejben és az anyai plazmában mért dolutegravir-koncentráció aránya (medián érték) 0,033). Nem áll rendelkezésre elegendő információ a dolutegravir újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásáról.

Több mint 200, HIV-fertőzés miatt kezelt anya/gyermek pár vizsgálata alapján a lamivudin

szérumkoncentrációja a HIV miatt kezelt anyák szoptatott csecsemőinél nagyon alacsony (az anyai szérumszint kevesebb mint 4%-a), és folyamatosan csökken, így amikor a szoptatott csecsemők elérik a 24 hetes kort, már nem kimutatható. Nem állnak rendelkezésre adatok a lamivudin három hónaposnál fiatalabb csecsemők esetében történő biztonságos alkalmazásáról.

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir vagy a lamivudin férfiak, illetve nők termékenységére gyakorolt hatásáról. Az állatkísérletek arra utalnak, hogy a dolutegravirnak vagy a lamivudinnal nincs hatása a hímek és a nőstények termékenységére (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dovato-nak nincs vagy csak elhanyagolható mértékben van hatása a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy szédülést és álmosságot jelentettek a dolutegravir alkalmazása során. A beteg gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeinek mérlegelése során szem előtt kell tartani a beteg klinikai állapotát és a Dovato mellékhatásprofilját.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a fejfájás (3%), hasmenés (2%), hányinger (2%) és álmatlanság (2%) voltak.

A dolutegravirral összefüggésben jelentett legsúlyosabb mellékhatás a túlérzékenységi reakció volt, amely magában foglalta a bőrkiütést és a súlyos, májat érintő mellékhatásokat (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokból származó mellékhatások szervrendszerenként és az abszolút gyakoriság szerint vannak felsorolva a 2. táblázatban. A gyakoriság meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat: A Dovato-val kapcsolatos mellékhatások táblázatos összefoglalása a Dovato-val és az egyes összetevőivel végzett klinikai vizsgálatok, illetve a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján

Gyakoriság	Mellékhatás
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	neutropenia, anaemia, thrombocytopenia
Nagyon ritka:	tiszta vörösvértest aplasia
Nem ismert	sideroblastos anaemia ¹
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nem gyakori:	túlérzékenység (lásd 4.4 pont), immunreaktívációs szindróma (lásd 4.4 pont)
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek:</i>	

Nagyon ritka:	tejsavas acidosis
<i>Pszichiátriai kórképek:</i>	
Gyakori:	depresszió, szorongás, álmatlanság, szokatlan álmok
Nem gyakori:	öngyilkossági gondolatok*, öngyilkossági kísérlet*, pánikroham * különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel.
Ritka:	befejezett öngyilkosság* * különösen olyan betegeknél, akik kórtörténetében depresszió vagy pszichiátriai betegség szerepel.
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	fejfájás
Gyakori:	szédülés, álmoság
Nagyon ritka:	perifériás neuropathia, paraesthesia
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek:</i>	
Nagyon gyakori:	hányinger, hasmenés
Gyakori:	hányás, flatulencia, hasi fájdalmak/ diszkomfortérzés
Ritka:	pancreatitis
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek:</i>	
Gyakori:	glutamát-piruvát-transzamináz (GPT)- és/vagy glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT)-szint emelkedése
Nem gyakori:	hepatitis
Ritka:	akut májelégtelenség ² , megemelkedett bilirubinszint ³
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	bőrkütiés, pruritus, alopecia
Ritka:	angiooedema
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei:</i>	
Gyakori:	arthralgia, izomelváltozások (beleértve a myalgiaát is)
Ritka:	rhabdomyolysis
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók:</i>	
Gyakori:	fáradtság
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei:</i>	
Gyakori:	a kreatinin-foszfokináz (CPK) szint emelkedése, testtömeg-növekedés
Ritka:	az amilázszint emelkedése

¹ Dolutegravirt tartalmazó kezelésben részesült betegeknél reverzibilis sideroblastos anaemiát jelentettek. A dolutegravir szerepe ezekben az esetekben nem egyértelmű.

² Ezt a mellékhatást a dolutegravir egyéb antiretrovirális gyógyszerrel való kombinációs alkalmazására vonatkozó forgalomba hozatal utáni mellékhatás-figyelés során észlelték. A ritka gyakorisági kategória a forgalomba hozatal utáni jelentések alapján megállapított becsült gyakoriság.

³ Megemelkedett transzamináz-szintekkel társulva.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Változások a laborértékekben

Egyéb antiretrovirális gyógyszerekkel való együttes alkalmazás esetén a dolutegravirt összefüggésbe hozták a kezelés első heteiben előforduló szérum kreatininszint emelkedéssel. A szérum kreatininszint emelkedés a dolutegravir plusz lamivudin-kezelés első négy hetében jelentkezett, és 48 héten át stabil maradt. Az összesített GEMINI vizsgálatokban 48 héttel a kezelés kezdete után a kiindulási értékhez képest 10,3 mikromol/l átlagos változást (-36,3 mikromol/l - 55,7 mikromol/l tartomány) figyeltek meg. Ezek a változások a dolutegravir renális tubuláris kreatinin transzporterekre gyakorolt gátló hatásához köthetők. Ezeket a változásokat nem tekintik klinikailag relevánsnak, mivel nem utalnak a glomerulus filtrációs ráta változására.

Hepatitis B vagy C társfertőzés

Az önálló dolutegravir hatóanyaggal végzett III. fázisú vizsgálatokba bevonhatók voltak hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegek, feltéve, hogy kiindulási májfunkciós értékek nem haladták meg a normálérték felső határának (ULN) 5-szörösét. Összességében a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegek biztonságossági profilja hasonló volt a hepatitis B vagy C társfertőzésben nem szenvedőknél megfigyelthez, bár a GOT- és a GPT-rendellenességek aránya minden kezelési csoportban magasabb volt a hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedők alcsoportjában. Egyes hepatitis B és/vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél a májfunkciós értékek emelkedett értékeit figyelték meg a dolutegravir-kezelés kezdetén, összhangban az immun-rekonstitúciós szindrómával, különösen azoknál, akiknél abbahagyták a hepatitis B elleni kezelést (lásd 4.4 pont).

Metabolikus paraméterek

Antiretrovirális kezelés során a vér lipid- és cukorszintje megemelkedhet (lásd 4.4 pont).

Osteonecrosis

Osteonecrosisos esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorokkal rendelkező betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú CART-ban részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

Immun-rekonstitúciós szindróma

Súlyos immunhiányban szenvedő HIV-fertőzött betegeknél a CART megkezdésekor a tünetmentes vagy reziduális opportunista fertőzésekkel szemben gyulladásoz reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Basedow-kór és autoimmun hepatitis) előfordulását szintén jelentették, azonban a jelentések szerint a kialakulás időpontja változó, és ezek az események akár több hónappal a kezelés megkezdése után is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Nincsenek klinikai adatok a Dovato gyermekekre gyakorolt hatásairól. Az egyes összetevőket (12-17 éves) serdülőknél vizsgálták.

Korlátozott mennyiségű adat alapján a dolutegravir vagy lamivudin monokomponensű gyógyszert más antiretrovirális szerekkel együtt adva (12-17 éves) serdülőknek nem voltak további típusú mellékhatások azokon túl, amelyeket a felnőtt populációban észleltek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A felsorolt mellékhatásokon kívül nem lehetett kimutatni specifikus tüneteket vagy jeleket a dolutegravir vagy a lamivudin akut túlادagolását követően.

A Dovato túlادagolásnak nincs specifikus kezelése. Ha túlادagolás fordul elő, a beteget megfelelő, rendszeres ellenőrzés mellett szükség szerinti támogató kezelésben kell részesíteni. Mivel a lamivudin dializálható, ezért túlادagolás esetén folyamatos hemodialízist lehet alkalmazni, bár erre vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat. Mivel a dolutegravir nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, nem valószínű, hogy dialízissel jelentős mértékben eltávolítható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek HIV-fertőzés kezelésére, kombinációk, ATC kód: J05AR25

Hatásmechanizmus

A dolutegravir a HIV-integrázt az integráz aktív helyéhez való kötődés útján gátolja és akadályozza a retrovírus dezoxiribonukleinsav (DNS) integráció száltranszfer lépését, amely nélkülözhetetlen a HIV-replikációs ciklusban.

A lamivudin, a lamivudin-5'-trifoszfát (TP, citidin-analóg) aktív metabolitja által, gátolja a HIV-1 és HIV-2 reverz transzkriptázát, a monofoszfát formának a vírus DNS láncába történő beépülésével, lezárva ezáltal a DNS láncot. A lamivudin-trifoszfát lényegesen kisebb affinitást mutat a gazdasejt DNS-polimerázaihoz.

Farmakodinámiás hatás

In vitro antivirális aktivitás

A dolutegravir és a lamivudin egyaránt gátolja a HIV laboratóriumi törzseinek és klinikai izolátumainak a replikációját számos sejt-típusban, így transzformált T sejtvonalakban, monocyta/macrophag vonalakban, valamint aktivált perifériás vér mononukleáris sejtek (PMBC) és monocyta/macrophagok primer kultúráiban. A vírusreplikáció 50%-os gátlásának eléréséhez (IC_{50} – a maximális hatás felének eléréséhez szükséges koncentráció) szükséges gyógyszerkoncentráció a vírus illetve a gazdasejt típusa szerint változott.

A dolutegravir IC_{50} értéke PBMC felhasználásával 0,5 nM volt különböző laboratóriumi törzsekben, MT-4 sejtek alkalmazásával 0,7–2 nM között mozgott. Hasonló IC_{50} értékeket észleltek klinikai izolátumokban, jelentős különbségek nélkül az egyes altípusokban; egy A, B, C, D, E, F és G kládot, valamint O-csoportot tartalmazó, 24 HIV-1 izolátum panelben az IC_{50} átlagérték 0,2 nM (tartomány: 0,02–2,14) volt. Az IC_{50} átlagérték 3 HIV-2 izolátum esetében 0,18 nM (tartomány: 0,09–0,61) volt.

A laboratóriumi HIV-1 törzsekkel szembeni medián vagy átlagos IC_{50} -érték 0,007–2,3 μ M között volt a lamivudin esetében. A laboratóriumi HIV-2 (LAV2 és EHO) törzsekkel szembeni átlagos IC_{50} -érték 0,16–0,51 μ M között volt a lamivudin esetében. A lamivudin esetében az IC_{50} -érték a HIV-1 altípusokkal (A-G) szemben 0,001–0,170 μ M között, az O-csoporttal szemben 0,030–0,160 μ M között

és a HIV-2 izolátumokkal szemben 0,002–0,120 µM között volt a perifériás vér mononukleáris sejtjeiben.

Harminchét, afrikai és ázsiai, kezeletlen betegből származó HIV-1 izolátumok (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; és C altípus vagy CRF_AC, n = 13) érzékenyek voltak a lamivudinra (< 3,0-szoros IC₅₀ változás). Antivirális kezelésben még nem részesült betegekből származó O-csoport izolátumok a lamivudin aktivitási vizsgálatban nagyon érzékenyek bizonyultak.

A humán szérum hatása

100%-os humán szérumban a dolutegravir esetében az átlagos fehérje aktivitás változásának mértéke 75-szörös volt, amely 0,064 mikrogramm/ml IC₉₀ értéket eredményezett. A lamivudin a terápiás tartományban lineáris farmakokinetikájú és plazmafehérje-kötődése alacsony (kevesebb mint 36%).

Rezisztencia

A Dovato integrázgátló gyógyszer-csoporttal vagy lamivudinnal szembeni, dokumentált vagy feltételezhető rezisztencia hiányában javallott (lásd 4.1 pont). Az integrázgátló gyógyszer-csoporttal vagy az NRTI gyógyszer-csoporttal szembeni *in vitro* rezisztenciával és keresztrezisztenciával kapcsolatban figyelembe kell venni a dolutegravir és lamivudin készítmények alkalmazási előírását.

A vizsgálat virológiai okok miatti abbahagyásának (virological withdrawal) kritériumait a GEMINI-1 (204861) és GEMINI-2 (205543) vizsgálat 144 hete során teljesítő tizenkettő beteg közül a dolutegravir plusz lamivudin csoportban, illetve kilenc beteg közül a dolutegravir plusz tenofovir-dizoproxil/emtricitabin FDC csoportban senkinél sem jelentkezett a kezelés során kialakuló integrázgátló- vagy NRTI gyógyszer-csoport elleni rezisztencia.

IIb és III. fázisú vizsgálatokban korábban nem kezelt, dolutegravirt+2 NRTI-t (nukleozid reverz transzkriptáz gátlót) kapó betegeknél nem észlelték rezisztencia kialakulását az integrázgátló gyógyszer-csoporttal vagy az NRTI gyógyszer-csoporttal szemben (n = 1118, 48–96 hetes követési idő).

Az elektrokardiogramra gyakorolt hatás

A dolutegravir esetében nem tapasztaltak releváns hatásokat a QTc-szakaszra a klinikai adagot kb. háromszorosan meghaladó adagoknál. Hasonló vizsgálatot a lamivudinnal nem végeztek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült személyek

A Dovato hatásosságát két azonos, 148 hét időtartamú, III. fázisú, randomizált, kettős vak, multicentrikus, párhuzamos csoportos, non-inferioritási kontroll vizsgálat, a GEMINI-1 (204861) és a GEMINI-2 (205543) támasztja alá. Összesen 1433 HIV-1 fertőzött, antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült felnőtt beteg részesült kezelésben ezekben a vizsgálatokban. Olyan betegeket válogattak be, akiknél a plazma HIV-1 RNS szűrővizsgálat 1000 kópia/ml és ≤500 000 kópia/ml közötti értéket mutatott. A betegeket vagy a naponta egyszer 50 mg dolutegravirt plusz 300 mg lamivudint tartalmazó két gyógyszeres adagolási séma szerint kezelt, vagy a naponta egyszer 50 mg dolutegravirt plusz 245/200 mg tenofovir-dizoproxil/emtricitabin kombinációt kapó csoportba randomizálták. Az elsődleges hatásossági végpont mindkét GEMINI vizsgálatban a 48. héten < 50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékkel rendelkező betegek aránya volt (Snapshot algoritmus az ITT-E populációra). A kettős vak elrendezésű kezelés a 96. hétig folytatódott, amit egy nyílt elrendezésű kezelés követett a 148. hétig.

A kiindulási időpontban, az összesített elemzésben a betegek életkorának medián értéke 33 év, a nők aránya 15%, a fehérbőrű betegek 69%, a CDC 3. stádiumú (AIDS) betegek 9%, a > 100 000 kópia/ml HIV-1 RNS értékkel rendelkezőké 20% és a <200 sejt/mm³ CD4+ sejtszámú betegek 8% volt; ezek a jellemzők hasonlóak voltak az egyes vizsgálatok és kezelési karok vonatkozásában.

A GEMINI-1 és GEMINI-2 vizsgálatokban, a 48. héten végzett elsődleges elemzésben a dolutegravir plusz lamivudin kezelés non-inferioritást mutatott a dolutegravir plusz tenofovir-disoproxil/emtricitabin FDC kezeléssel szemben. Ezt az összesített elemzés adatai is alátámasztották, amelyek a 3. táblázatban láthatók.

3. táblázat A randomizált kezelés virológiai kimenetelei a GEMINI vizsgálatban a 48. héten (Snapshot algoritmus)

	GEMINI-1 és GEMINI-2 összesített adatok*	
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml	91%	93%
Kezelési különbség[†] (95%-os konfidencia intervallum)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Virológiai válasz hiánya	3%	2%
<u>Okok</u>		
Adatok az ablak tartományban és ≥ 50 kópia/ml	1%	< 1%
A vizsgálat abbahagyása a hatásosság hiánya miatt	< 1%	< 1%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okokból és ≥ 50 kópia/ml	< 1%	< 1%
Változás az ART-ben	< 1%	< 1%
Nincs virológiai adat a 48. heti ablak tartományban	6%	5%
<u>Okok</u>		
A vizsgálat abbahagyása mellékhatás vagy halálozás miatt	1%	2%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okokból	4%	3%
Hiányzó adatok az ablaktartományban de a vizsgálatban maradv	< 1%	0%
HIV-1 RNS < 50 kópia/ml, kiindulási kovariánsok szerinti lebontásban		
	n/N (%)	n/N (%)
Kiindulási vírusterhelés (kópia/ml)		
≤ 100 000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
> 100 000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
Kiindulási CD4+-szám (sejt/mm³)		
≤ 200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
> 200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
HIV-1 altípus		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Egyéb	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Nem		
Férfi	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Nő	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Rassza		
Fehérbőrű	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afro-amerikai/afrikai származású/egyéb	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* Az összesített elemzés eredményei összhangban állnak az egyes vizsgálatokéval, amelyekben teljesült az elsődleges végpont (a < 50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értékkel rendelkezők arányában a 48-dik héten kimutatott különbség a Snapshot algoritmus alapján a dolutegravir plusz lamivudin versus dolutegravir plusz tenofovir-dizoproxil/emtricitabin FDC kezelés között). A korrigált különbség 10%-os előre meghatározott non-inferioritási határérték mellett a GEMINI-1 vizsgálatban -2,6 (95%-os CI: -6,7; 1,5), míg a GEMINI-2 vizsgálatban -0,7 (95%-os CI: -4,3; 2,9) volt.

† A CMH szerint stratifikált elemzés alapján, az alábbi kiindulási stratifikációs faktorokkal korrigálva: plazma HIV-1 RNS (≤ 100 000 kópia/ml vs. > 100 000 kópia/ml) és CD4+ sejtszám (≤ 200 sejt/mm³ vs. > 200 sejt/mm³). Az összesített elemzés szintén stratifikálva volt vizsgálatonként. Az értékelés 10%-os non-inferioritási határérték alkalmazásával történt.

N = Betegszám az egyes kezelési csoportokban

A GEMINI vizsgálatok 96. és 144. hetében a 95%-os konfidenciaintervallum alsó határa az <50 kópia/ml HIV-1 RNS szinttel rendelkező betegek arányának korrigált kezelési különbsége (Snapshot) tekintetében magasabb volt a -10%-os non-inferioritási tartománynál, mind az egyes

vizsgálatokban, mind a vizsgálatok összesített adatai esetében, lásd 4. táblázatot.

4. táblázat A randomizált kezelés virológiai kimenetelei a GEMINI vizsgálatban a 96. és 144. héten (Snapshot algoritmus)

	GEMINI-1 és GEMINI-2 összesített adatok*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	96. hét		144. hét	
HIV-1 RNS <50 kópia/ml	86%	90%	82%	84%
Kezelési különbség[†] (95%-os konfidenciaintervallum)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Virológiai válasz hiánya	3%	2%	3%	3%
<u>Okok</u>				
Adatok az ablaktartományban és ≥ 50 kópia/ml	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
A vizsgálat abbahagyása a hatásosság hiánya miatt	1%	< 1%	1%	< 1%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okokból és ≥ 50 kópia/ml	< 1%	< 1%	< 1%	2%
Változás az ART-ben	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Nincs virológiai adat a 96./144. heti ablak tartományban	11%	9%	15%	14%
<u>Okok</u>				
A vizsgálat abbahagyása mellékhatás vagy halálozás miatt	3%	3%	4%	4%
A vizsgálat abbamaradása egyéb okokból	8%	5%	11%	9%
Az utánkövetésből való kimaradás	3%	1%	3%	3%
Beleegyezés visszavonása	3%	2%	4%	3%
A protokolltól való eltérés	1%	1%	2%	1%
Kezelőorvosi döntés	1%	<1%	2%	1%
Hiányzó adatok az ablaktartományban, a vizsgálatban maradvány	0%	< 1%	< 1%	< 1%

* Az összesített elemzés eredményei összhangban állnak az egyes vizsgálatokéval.

[†] A CMH szerint stratifikált elemzés alapján, az alábbi kiindulási stratifikációs faktorokkal korrigálva: plazma HIV-1 RNS (≤ 100 000 kópia/ml vs. > 100 000 kópia/ml) és CD4+ sejtszám (≤ 200 sejt/mm³ vs. > 200 sejt/mm³). Az összesített elemzés szintén stratifikálva volt vizsgálatonként. Az értékelés 10%-os non-inferioritási határérték alkalmazásával történt.

N = Betegszám az egyes kezelési csoportokban

A CD4+ T-sejtszám emelkedés átlagértéke a 144. héten 302 sejt/mm³ volt a dolutegravir plusz lamivudin-karon és 300 sejt/mm³ a dolutegravir plusz tenofovir/emtricitabin-karon.

Virológiailag szuppresszált betegek

A dolutegravir/lamivudin hatásosságát virológiailag szuppresszált betegeknél egy randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat (TANGO [204862]) adatai támasztják alá. Összesen 741 olyan felnőtt HIV-1 fertőzött beteg részesült kezelésben a vizsgálatok során, akiknél nem észleltek rezisztenciára utaló bizonyítékot az NRTI, illetve az integrázgátló (INSTI) gyógyszer-csoporttal szemben, és akik stabil, szuppresszív tenofovir-alafenamid alapú kezelésben (angol rövidítéssel TBR) részesültek.

A betegeket 1:1 arányban vagy dolutegravir/lamivudin FDC csoportba, vagy a TBR-kezelést folytató csoportba randomizálták legfeljebb 200 hétre. A randomizálást követően a betegeket a kiinduláskor alkalmazott gyógyszer-csoport (proteázgátlók [PI], INSTI, illetve nem nukleozid reverztranszkriptázgátló [NNRTI]) szerint stratifikálták. Az elsődleges végpont a 48. héten megfigyelt, a plazmában ≥50 HIV-1 RNS-kópia/ml értéket mutató betegek aránya volt (virológiai non-reszponderek) az FDA Snapshot kategóriák alapján (a randomizálási stratifikációs faktorkal korrigálva).

A kiindulási időpontban a betegek medián életkora 39 év volt; 8%-uk volt nő, 21%-uk nem fehérbőrű, 5%-uk CDC C osztályba tartozó (AIDS) és 98%-uk esetében a kiindulási CD4+ sejtszám ≥ 200 sejt/mm³ volt. Ezek a jellemzők hasonlóak voltak a két kezelési kar esetében. A betegek az 1. nap előtt kb. 3 év medián időtartamon át részesültek ART-kezelésben. Kb. 80%-uk a kiindulási időpontban INSTI-alapú TBR-kezelést kapott (főként elvitegravir/c-t).

A 48. hétre vonatkozó, elsődleges elemzésben a dolutegravir/lamivudin non-inferior volt a TBR-hez képest; mindkét karon a betegek <1%-ánál tapasztalták a virológiai válasz hiányát (≥ 50 kópia/ml HIV-1 RNS érték) (lásd 5. táblázat).

5. táblázat: A TANGO vizsgálatban végzett randomizált kezelés virológiai kimenetelei (Snapshot algoritmus) a 48. héten

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 kópia/ml*	93%	93%
Virológiai válasz hiánya (≥ 50 kópia/ml)**	< 1%	< 1%
Kezelési különbség[†] (95%-os konfidencia intervallum)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
A virológiai válasz hiányának okai:		
Adatok az ablaktartományban és ≥ 50 kópia/ml	0%	0%
A vizsgálat abbahagyása a hatásosság hiánya miatt	0%	< 1%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okokból és ≥ 50 kópia/ml	< 1%	0%
Változás az ART-ben	0%	0%
Nincs virológiai adat a 48 hetes időpontban	7%	6%
Okok		
A vizsgálat abbahagyása mellékhatás vagy halálozás miatt	3%	< 1%
A vizsgálat abbahagyása egyéb okokból	3%	6%
Hiányzó adatok az ablaktartományban, de a vizsgálatban maradv	0%	< 1%

* 8%-os non-inferioritási tartomány alapján a DTG/3TC non-inferior a TBR-vel szemben a 48. héten a másodlagos értékelésben (a <50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értéket elérő betegek aránya).

** 4%-os non-inferioritási tartomány alapján a DTG/3TC non-inferior a TBR-vel szemben a 48. héten az elsődleges értékelésben (a ≥ 50 kópia/ml plazma HIV-1 RNS értéket elérő betegek aránya).

† A CMH szerinti, a kiindulási harmadik gyógyszercsoportra (PI, NNRTI, INSTI) korrigált stratifikált elemzés alapján.

N = betegszám az egyes kezelési csoportokban; TBR = tenofovir-alafenamid alapú kezelési rend

A kezelés kimenetelei az egyes kezelési karokon a 48. héten hasonlóak voltak a stratifikációs faktorokon, kiindulási harmadik hatóanyagcsoporton, valamint az életkoron, nemén, rasszon, kiindulási CD4+ sejtszámon, CDC HIV betegség stádiumon és országokon át. A kiindulási CD4+ sejtszámban bekövetkező változás medián értéke a 48. héten 22,5 sejt/mm³ volt olyan betegeknél, akiket a dolutegravir/lamivudinról állítottak át, míg ugyanez az érték 11,0 sejt/mm³ volt azon betegeknél, akik továbbra is TBR-kezelésben részesültek.

A TANGO vizsgálat 96. hetében a ≥ 50 kópia/ml HIV-1 RNS szinttel (Snapshot) rendelkező betegek aránya 0,3% volt a dolutegravir/lamivudin-csoportban, illetve 1,1% volt a TBR csoportban. 4%-os non-inferioritási határérték alapján a dolutegravir/lamivudin non-inferior maradt a TBR-hez viszonyítva, minthogy a korrigált kezelési különbség 95%-os CI értékének (-2,0%; 0,4%) alsó határa alacsonyabb mint 4% volt az ITT-E csoportban.

A CD4+ T-sejtek számának medián változása a kiindulási értékhez képest a 96. héten 61 sejt/mm³ a dolutegravir/lamivudin-karon, és 45 sejt/mm³ volt a TBR-karon.

A 144. héten a ≥ 50 kópia/ml HIV-1 RNS szinttel (Snapshot) rendelkező betegek aránya 0,3% volt a dolutegravir/lamivudin-csoportban, illetve 1,3% volt a TBR-csoportban. 4%-os non-inferioritási határérték alapján a dolutegravir/lamivudin non-inferior maradt a TBR-hez viszonyítva, minthogy a korrigált kezelési különbség 95%-os CI értékének (-2,4%; 0,2%) felső határa alacsonyabb mint 4%

volt az ITT-E csoportban.

A CD4+ T-sejtek számának medián változása a kiindulási értékhez képest a 144. héten 36 sejt/mm^3 volt a dolutegravir/lamivudin-karon, és 35 sejt/mm^3 volt a TBR-karon.

Gyermekek és serdülők

A Dovato-t, illetve a dolutegravir plusz lamivudin kettős kombinációt (külön gyógyszerekben alkalmazva) nem tanulmányozták gyermekeknél vagy serdülőknél.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Dovato vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a HIV fertőzés kezelésében.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Éhgyomorra alkalmazva a $C_{\max}$ vonatkozásában a dolutegravirra bioegyenértékűséget mutattak ki a Dovato, valamint az 50 mg dolutegravir és 300 mg lamivudin egyidejű alkalmazásának összehasonlítása során. A dolutegravir AUC_{0-t} 16%-kal volt magasabb a Dovato esetében az 50 mg dolutegravir és 300 mg lamivudin egyidejű alkalmazásához képest. Ezt az emelkedett értéket nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Éhgyomorra alkalmazva az AUC vonatkozásában a lamivudinra bioegyenértékűséget mutattak ki a Dovato, valamint a 300 mg lamivudin és 50 mg dolutegravir egyidejű alkalmazásának összehasonlítása során. A lamivudin $C_{\max}$ 32%-kal volt magasabb a Dovato esetében a 300 mg lamivudin és 50 mg dolutegravir egyidejű alkalmazásához képest. Ezt az emelkedett értéket nem tekintették klinikailag relevánsnak.

Felszívódás

A dolutegravir és a lamivudin *per os* alkalmazást követően gyorsan felszívódik. A dolutegravir abszolút biohasznosulását nem állapították meg. A *per os* lamivudin abszolút biohasznosulása felnőtteknél kb. 80–85%-os. A Dovato esetében a maximális plazma-koncentráció kialakulásáig eltelt időtartam ($t_{\max}$) medián értéke éhgyomorra történő alkalmazás esetén a dolutegravir esetén 2,5 óra, míg a lamivudin esetén 1,0 óra volt.

A dolutegravir-expozíció általában hasonló volt az egészséges személyek és a HIV-1 fertőzöttek esetében. HIV-1 fertőzött felnőtteknél naponta egyszer adott 50 mg dolutegravir bevitelét követően a dinamikus egyensúlyi állapotú (steady state) farmakokinetikai paraméterek (mértani átlag [%CV]) populáció farmakokinetikai analízisekben az alábbiak voltak:

$AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) mikrogramm×óra/ml, $C_{\max} = 3,67$ (20) mikrogramm/ml és $C_{\min} = 1,11$ (46) mikrogramm/ml. A napi egyszeri 300 mg lamivudin 7 napon át tartó ismételt orális adagolását követően a $C_{\max}$ dinamikus egyensúlyi állapotú átlagértéke (CV) 2,04 mikrogramm/ml (26%), míg az $AUC_{(0-24)}$ átlagértéke (CV) 8,87 mikrogramm×óra/ml (21%) volt.

Egy darab Dovato tabletta nagy zsírtartalmú étel fogyasztásával egyidejűleg történő bevétele esetén az éhomi állapothoz képest a dolutegravir plazma $AUC_{(0-\infty)}$ 33%-kal, és $C_{\max}$ értéke 21%-kal volt magasabb, illetve a lamivudin $C_{\max}$ értéke 30%-kal volt alacsonyabb. A lamivudin $AUC_{(0-\infty)}$ értékre nem volt hatással a nagy zsírtartalmú étel. Ezek az eltérések klinikailag nem szignifikánsak. A Dovato bevehető étkezés közben vagy attól függetlenül is.

Eloszlás

A dolutegravir látszólagos megoszlási térfogata (V_d/F) 17–20 l. Intravénásan alkalmazott lamivudinnal végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a megoszlási térfogat átlagértéke 1,3 l/kg.

In vitro adatok alapján a dolutegravir nagymértékben (>99%) kötődik a humán plazmafehérjékhez. A dolutegravir plazmafehérje-kötődése független a dolutegravir-koncentrációtól. A hatóanyagból

származó teljes radioaktivitás vér-plazma koncentráció aránya 0,441-0,535, amely a radioaktivitás minimális mértékű kötődését mutatja a vér sejtjes elemeihez. A dolutegravir fehérjéhez nem kötött frakciója a plazmában emelkedett értéket mutat alacsony szérumszint (< 35 g/l) esetén, amint azt közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél észlelték. A lamivudin farmakokinetikája a terápiás dózistartományban lineáris és *in vitro* a plazmafehérjékhez korlátozott mértékben kötődik (< 16%–36% a szérumszint albuminhoz).

A dolutegravir és a lamivudin bejut a cerebrospinalis folyadékba (CSF). Tizenhárom, korábban nem kezelt, stabil dolutegravir+abakavir/lamivudin terápiát kapó betegnél a dolutegravir koncentrációja a CSF-ben 18 ng/ml volt (hasonló a fehérjéhez nem kötött plazmakoncentráció értékéhez és magasabb mint az IC₅₀). A lamivudin átlagos CSF/szérumszint koncentráció aránya 2–4 órával a *per os* bevételt követően kb. 12% volt. A lamivudin központi idegrendszerbe történő penetrációjának valós mértéke és annak összefüggése a klinikai hatásokkal nem ismert.

A dolutegravir megjelenik a női és a férfi nemi szervekben. A cervicovaginalis folyadékban, a méhnyak és a hüvely szövetében az AUC a dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban mért plazmaérték 6-10%-át éri el. Az AUC az ondóban 7%-a, a végbélszövetben pedig 17%-a volt a dinamikus egyensúlyi állapotban mért plazmaértéknek.

Biotranszformáció

A dolutegravir elsődlegesen az UGT1A1-en metabolizálódik, a CYP3A enzim csekély közreműködésével (humán tömeg-egyensúly vizsgálatban a teljes beadott adag 9,7%-a). A dolutegravir a fő keringő vegyület a plazmában; a változatlan hatóanyag renális eliminációja csekély (az adag <1%-a). A teljes *per os* adag 53%-a változatlan formában választódik ki a széklettel. Nem ismert, hogy ez teljesen vagy részlegesen a nem felszívódott hatóanyagból származik-e, vagy az epével ürülő glükuronid-konjugátumból, amely a bélben az anyavegyületté bomlik. A teljes *per os* adag 32%-a választódik ki a vizelettel, amelyben megtalálható a dolutegravir éter-glükuronidja (a teljes adag 18,9%-a), az N-dealkilezett metabolit (a teljes adag 3,6%-a) és a benzil-szénatom oxidációja útján keletkező metabolit (a teljes dózis 3,0%-a).

A lamivudin eliminációjában a metabolizmus csak kisebb szerepet játszik. A lamivudin túlnyomórészt a veséken keresztül, változatlan formában ürül. A metabolikus gyógyszerkölsönhatások valószínűsége a kismértékű májmetabolizmus (5-10%) miatt kicsi.

Gyógyszerkölsönhatások

In vitro a dolutegravir a (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A citokróm P₄₅₀ enzimeken, az UGT1A1-en, illetve UGT2B7-en, illetve a Pgp-transzporterek, BCRP-en, BSEP-en, szerves anion-transzportáló polipeptid (OATP) 1B1-en, OATP1B3-on, OCT1-en, MATE2-K-n, multidrug-rezisztencia asszociált fehérje 2-n (MRP2) vagy MRP4-en nem mutatott közvetlen hatást, vagy gyenge gátló hatást (IC₅₀>50 mikrom) mutatott. *In vitro* a dolutegravir nem indukálta a CYP1A2-t, a CYP2B6-ot, vagy a CYP3A4-et. Ezen adatok alapján nem várható, hogy a dolutegravir befolyásolja azon gyógyszerek farmakokinetikáját, amelyek a jelentősebb enzimek vagy transzporterek szubsztrátjai (lásd 4.5 pont).

In vitro a dolutegravir nem volt szubsztrátja a humán OATP 1B1-nek, OATP 1B3-nak és OCT 1-nek.

In vitro a lamivudin nem gátolta és nem is indukálta a CYP enzimeket (pl. a CYP3A4-et, a CYP2C9-et vagy a CYP2D6-ot), és nem vagy csak gyengén gátolta az OATP1B1-et, OAT1B3-at, OCT3-at, BCRP-t, Pgp-t, MATE1-et, illetve a MATE2-K-t. Következésképpen nem várható, hogy a lamivudin befolyásolja azoknak a gyógyszereknek a plazmakoncentrációját, amelyek ezeknek az enzimeknek vagy transzportereknek a szubsztrátjai.

A lamivudint a CYP enzimek nem metabolizálják jelentős mértékben.

Elimináció

A dolutegravir terminális felezési ideje kb. 14 óra. A látszólagos *per os* clearance (CL/F) értéke populáció-farmakokinetikai analízis alapján HIV-fertőzött betegeknél kb. 1 l/óra.

A lamivudin esetében 18-19 órás eliminációs felezési időt észleltek. A napi egyszeri 300 mg lamivudint szedő betegeknél a lamivudin-TP intracelluláris terminális felezési ideje 16-19 óra volt. Az átlagos szisztémás lamivudin clearance kb. 0,32 l/óra/ttkg, döntően renális clearance-szel (> 70%), a szerves kationtranszport rendszeren keresztül. Vesekárosodott betegeknél végzett vizsgálatok szerint a veseműködés zavara befolyásolja a lamivudin eliminációját. Azoknál a betegeknél, akiknél a kreatinin clearance < 30 ml/perc, csökkenteni kell az adagot (lásd 4.2 pont).

Farmakokinetikai/farmakodinámiás összefüggés(ek)

Egy randomizált, dóziskereső vizsgálatban (ING111521) dolutegravir-monoterápiával kezelt HIV-1-fertőzött vizsgálati alanyoknál gyors és dózisfüggő antivirális aktivitást igazoltak; a HIV-1 RNS átlagos csökkenése 2,5 log₁₀ volt a 11. napon, 50 mg-os adagnál. Ez az antivirális terápiás válasz az 50 mg-os adagot szedő csoportban az utolsó adag bevétele után 3–4 napig fennmaradt.

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A dolutegravir farmakokinetikája 10, antiretrovirális kezelésben már részesült, HIV-1 fertőzésben szenvedő (12-17 éves) serdülőnél azt mutatta, hogy a naponta egyszeri 50 mg dolutegravir adag olyan dolutegravir-expozíciót eredményez, amely hasonló azon felnőttekéhez, akik szintén naponta egyszer 50 mg dolutegravirt kaptak.

Korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre adatok napi 300 mg lamivudint szedő serdülőkről. A farmakokinetikai jellemzők hasonlóak azokhoz, mint amiket felnőtteknél tapasztaltak.

Idősek

A dolutegravir populáció-farmakokinetikai analízise HIV-1-fertőzött felnőttek adatait felhasználva azt mutatta, hogy az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a dolutegravir-expozícióra.

Dolutegravirral és lamivudinnal kapcsolatos farmakokinetikai adatok > 65 éves betegeknél korlátozott mennyiségben állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás

A dolutegravirról és a lamivudinról külön-külön állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

A változatlan hatóanyag renális clearance-e kis jelentőségű eliminációs utat képvisel a dolutegravir esetében. Egy vizsgálatban a dolutegravir farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) tanulmányozták. Nem észleltek klinikailag fontos farmakokinetikai különbségeket a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) és a meghatározott jellemzőkkel rendelkező egészséges önkéntesek között. A dolutegravirt nem vizsgálták dializált betegeknél, bár nem várható különbségek az expozícióban.

Lamivudinnal végzett vizsgálatok szerint a plazmakoncentráció (AUC) emelkedik a veseműködési zavarban szenvedő betegeknél, a csökkent clearance miatt.

A lamivudin adatai alapján a Dovato alkalmazása nem ajánlott olyan betegeknél, akiknél a kreatinin clearance értéke kisebb, mint 30 ml/perc.

Májkárosodás

A dolutegravirról és a lamivudinról külön-külön állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok.

A dolutegravirt elsősorban a máj metabolizálja és eliminálja. Egy vizsgálatban egyszeri 50 mg

dolutegravirt adtak 8 közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh B stádium) betegnek és 8, tulajdonságaikban hasonló egészséges kontroll-személynek. Míg a dolutegravir plazma összkoncentráció hasonló volt, a plazmafehérjéhez nem kötött dolutegravir-expozícióban 1,5–2-szeres emelkedést figyeltek meg közepesen súlyos májkárosodásban szenvedőknél az egészséges kontrollszemélyekhez képest. Enyhe, illetve közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek nem tekintik szükségesnek az adag módosítását. A súlyos májkárosodásnak a dolutegravir farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tanulmányozták.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek adatai alapján a lamivudin farmakokinetikáját a májműködés zavara nem befolyásolja szignifikánsan.

A gyógyszermetabolizáló enzimek polimorfizmusa

Nincs bizonyíték arra, hogy a gyógyszer-metabolizáló enzimek gyakori polimorfizmusai klinikailag jelentős mértékben változtatnák meg a dolutegravir farmakokinetikáját. Egy metaanalízisben, amelyben klinikai vizsgálatokban egészséges személyektől gyűjtött farmakogenomikai mintákat használtak fel, az UGT1A1 genotípusú (n = 7), dolutegravirt lassan metabolizáló személyeknél a dolutegravir clearance értéke 32%-kal volt alacsonyabb, AUC értéke pedig 46%-kal magasabb mint a normális metabolizmussal kapcsolatos UGT1A1 genotípusú személyeknél (n = 41).

Nem

Azokban a populáció-farmakokinetikai elemzésekben, amelyekben a dolutegravirt, illetve a lamivudint más antiretrovirális szerekkel kombinációban felnőtteknél alkalmazó klinikai vizsgálatokból származó összesített farmakokinetikai adatokat használták fel, nem észlelték a nemnek klinikailag releváns hatását a dolutegravir, illetve lamivudin-expozícióra. Nincs bizonyíték arra, hogy a dolutegravir, illetve a lamivudin dózisának módosítására lenne szükség a nemnek a farmakokinetikai paraméterekre gyakorolt hatása alapján.

Rassz

Azokban a populáció-farmakokinetikai elemzésekben, amelyekben a dolutegravirt más antiretrovirális szerekkel kombinálva felnőtteknél alkalmazó klinikai vizsgálatokból származó összesített farmakokinetikai adatokat használták fel, nem észlelték a rassz klinikailag releváns hatását a dolutegravir-expozícióra. A dolutegravir farmakokinetikája japán betegeknek történt egyszeri *per os* alkalmazás után hasonló volt a nyugati (amerikai) betegeknek megfigyelt paraméterekhez. Nincs bizonyíték arra, hogy a dolutegravir vagy a lamivudin dózisának módosítására lenne szükség a rassznak a farmakokinetikai paraméterekre gyakorolt hatása alapján.

Hepatitis B vagy C társfertőzés

Populáció-farmakokinetikai analízisek azt mutatták, hogy a hepatitis C-nek nincs klinikailag releváns hatása a dolutegravir-expozícióra. Korlátozott mennyiségű farmakokinetikai adat áll rendelkezésre a hepatitis B társfertőzésben szenvedő betegekről (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem állnak rendelkezésre adatok a dolutegravir és lamivudin kombinációjának állatokra gyakorolt hatásáról.

Karcinogenitás és mutagenitás

A dolutegravir nem volt mutagén vagy klasztogén baktériumokban és emlős sejtenyészetekben *in vitro* vizsgálatokban, valamint egy *in vivo* rágcsáló mikronukleusz vizsgálatban. Bakteriális teszteken a lamivudin nem volt mutagén, de hasonlóan más nukleozid-analógokhoz, gátolja a sejt DNS replikációját *in vitro* emlős tesztekben, így egér lymphoma tesztben is. Két, lamivudinnal végzett *in vivo* patkány mikronukleusz teszt eredményei negatívak voltak. A lamivudin nem mutatott genotoxikus hatást az *in vivo* vizsgálatok során.

A dolutegravir és a lamivudin kombinációjának karcinogén potenciálját nem vizsgálták. A dolutegravir hosszú távú vizsgálatokban egerekben és patkányokban nem volt karcinogén.

Patkányokon és egereken végzett hosszú távú *per os* karcinogenitási vizsgálatokban a lamivudin nem mutatott semmilyen karcinogén potenciált.

Reprodukciós toxikológiai vizsgálatok

Állatokon végzett reprodukciós toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a dolutegravir és a lamivudin átjut a placentán.

A dolutegravir vemhes patkányoknak legfeljebb 1000 mg/ttkg napi adagokban, a gestatio 6-17. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő anyai toxicitást, fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az éhomi egyszeri adagot követő AUC alapján az 50 mg-os dózishoz megfelelő humán klinikai expozíció 37,2-szerese). A dolutegravir vemhes nyulaknak legfeljebb 1000 mg/ttkg napi adagokban, a gestatio 6-18. napja között történő *per os* adagolása nem idézett elő fejlődési toxicitást vagy teratogenitást (az éhomi egyszeri adagot követő AUC alapján az 50 mg-os dózishoz megfelelő humán klinikai expozíció 0,55-szorosa). Nyulakban anyai toxicitást (csökkent táplálékfelvételt, a székletürítés/vizeletürítés hiányát vagy csekély voltát, gyenge testtömeg-gyarapodást) figyeltek meg 1000 mg/kg adagnál (az éhomi egyszeri adagot követő AUC alapján az 50 mg-os dózishoz megfelelő humán klinikai expozíció 0,55-szorosa).

A lamivudin az állatkísérletekben nem volt teratogén, de nyulakban viszonylag alacsony, a humán expozícióhoz hasonló szisztémás expozícióknál a korai embrionális halálozás növekedését tapasztalták. Hasonló hatás patkányokban még nagyon magas szisztémás expozíciónál sem volt tapasztalható.

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatokban a dolutegravir és a lamivudin nem befolyásolta sem a hímek, sem a nőstények termékenységét.

Toxicitás ismételt adagolás esetén

A dolutegravir nagy adagjaival végzett tartós napi kezelés hatását ismételt adagolásos *per os* toxicitási vizsgálatokban patkányokon (26 hétig terjedő időtartamban) és majmokon (38 hétig terjedő időtartamban) tanulmányozták. A dolutegravir primer hatása a gastrointestinalis intolerancia vagy irritáció volt patkányokban és majmokban olyan adagoknál, amelyek az éhomi egyszeri adagot követő AUC alapján számítva az 50 mg-os dózishoz megfelelő humán klinikai expozíció patkányokban kb. 28,5-szeresét, míg majmokban 1,1-szeresét tették ki. Mivel a gastrointestinalis (GI) intoleranciát a hatóanyag helyi alkalmazásának tulajdonítják, a mg/ttkg vagy a mg/m² mértékegység a megfelelő biztonságossági jellemző e toxicitás jellemzésére. A GI intolerancia majmoknál a humán mg/kg ekvivalens adag 30-szorosánál (50 kg-os testtömegű emberhez viszonyítva) és az 50 mg-os klinikai napi összádra számított humán mg/m² ekvivalens adag 11-szeresénél fordult elő.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

mikrokristályos cellulóz
karboximetil-keményítő-nátrium
magnézium-sztearát
mannit (E421)
povidon (K29/32)
nátrium-sztearil-fumarát

Tabletta bevonat

hipromellóz (E464)
makrogol
titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Tartály

4 év.

Buboréksomagolás

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tartály

Polipropilén gyermekbiztos kupakkal és polietilén bevonatú indukciós hőforrasztott zárófoliával lezárt átlátszatlan, fehér HDPE (nagy sűrűségű polietilén) tartály. Csomagolásonként egy tartály, 30 filmtablettával.

Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 tartály × 30 db filmtabletta) filmtabletta.

Buboréksomagolás

Poli(klór-trifluor-etilén) (PCTFE) buboréksomagolás, mindkét oldalán polivinil-klorid (PVC) filmbevonattal, gyermekbiztos, nyomásra átszakadó, hőérzékeny lakkal bevont alumínium fedőfoliával forrasztva. A 30 db tablettát tartalmazó csomagolás 4 db 7 filmtablettát és 1 db 2 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolást tartalmaz dobozonként.

Gyűjtőcsomagolás: 90 db filmtabletta (3 darab doboz, amelyek 30 filmtablettát tartalmaznak buboréksomagolásban).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

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

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. július 1.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. március 21.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY DOBOZA (AZ ÖNÁLLÓ CSOMAGOLÁSOK ESETÉN)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta
dolutegravir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1370/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

dovato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY DOBOZA (GYÚJTÓCSOMAGOLÁS ESETÉN – BLUE BOX-SZAL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta
dolutegravir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 × 30) filmtabletta.

3 × 30 db tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1370/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

dovato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY KÖZBÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL– A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSE)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta
dolutegravir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1370/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

dovato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**TARTÁLY CÍMKE****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dovato 50 mg/300 mg tabletta
dolutegravir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ViiV Healthcare BV

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA (AZ ÖNÁLLÓ CSOMAGOLÁSOK ESETÉN)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta
dolutegravir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta

×4 A 7 darabos buborécsomagolásra vonatkozó szöveg és piktogram
×1 A 2 darabos buborécsomagolásra vonatkozó szöveg és piktogram

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1370/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

dovato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA (GYŰJTŐCSOMAGOLÁS ESETÉN – BLUE BOX-SZAL)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta
dolutegravir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Gyűjtőcsomagolás: 90 (3 × 30) filmtabletta.

3 × 30 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1370/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

dovato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS KÖZBÜLSŐ DOBOZA (BLUE BOX NÉLKÜL– A GYŰJTŐCSOMAGOLÁS RÉSZE)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta
dolutegravir/lamivudin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg dolutegravirnak megfelelő dolutegravir-nátriumot és 300 mg lamivudint tartalmaz filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 tabletta. A gyűjtőcsomagolás része, önmagában nem forgalmazható.

×4 A 7 darabos buboréksomagolás szövege és piktogramja
×1 A 2 darabos buboréksomagolás szövege és piktogramja

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1370/004

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

dovato

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKE (7 db tabletta)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dovato 50 mg/300 mg tabletta
dolutegravir/lamivudin

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

ViiV Healthcare BV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

H.
K.
Sze.
Csüt.
P.
Szo.
Vas.

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**BUBORÉKCSOMAGOLÁS CÍMKE (2 db tabletta)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Dovato 50 mg/300 mg tabletta
dolutegravir/lamivudin

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

ViiV Healthcare BV

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Nap – Üres helyet tartalmaz a hét napjának felírására
Nap – Üres helyet tartalmaz a hét napjának felírására

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Dovato 50 mg/300 mg filmtabletta dolutegravir/lamivudin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Dovato és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Dovato szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Dovato-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Dovato-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Dovato és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Dovato egy olyan gyógyszer, amely a humán immunhiány vírus (HIV) fertőzés kezelésére szolgáló két hatóanyagot tartalmaz: dolutegravirt és lamivudint. A dolutegravir az *integrázgátló (INI)* nevű antiretrovirális gyógyszerek csoportjába tartozik, míg a lamivudin az antiretrovirális (retrovírus-ellenes) gyógyszerek azon csoportjába tartozik, amelyet *nukleozid-analóg reverz transzkriptázgátló szereknek (NRTI-k)* neveznek.

A Dovato-t a HIV kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és 12 évesnél idősebb és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

A Dovato nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, de alacsony szinten tartja a vírusok mennyiségét az Ön szervezetében. Ez segít fenntartani a vérben a CD4 sejtek számát. A CD4 sejtek a fehérvérsejtek egyik típusát jelentik, amelyek fontos szerepet játszanak abban, hogy az Ön szervezete felvegye a harcot a fertőzésekkel szemben.

A Dovato-kezelésre nem mindenki reagál egyformán. Az Ön kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni a kezelés eredményességét.

2. Tudnivalók a Dovato szedése előtt

Ne szedje a Dovato-t

- ha **allergiás (túlérzékeny)** a dolutegravirra vagy lamivudinra, vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha egy **fampridin** nevű (dalfampridin néven is ismert, a szklerózis multiplex kezelésére alkalmazott) gyógyszert szed.

→ Ha úgy gondolja, hogy a fentiek bármelyike érvényes Önre, **forduljon kezelőorvosához.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Egyes betegeknél, akik HIV-betegségükre Dovato-t szednek vagy más kombinált HIV-kezelést kapnak, fokozott a súlyos mellékhatások kockázata. Önnek tisztában kell lennie a fokozott kockázatokkal:

- ha Ön közepesen súlyos vagy súlyos májbetegségben szenved,
- ha valaha szenvedett májbetegségben, beleértve a hepatitisz B-t és a hepatitisz C-t is (ha hepatitisz B-fertőzése van, ne hagyja abba a Dovato szedését, amíg kezelőorvosa nem tanácsolja, mivel hepatitisze kiújulhat),
- ha veseproblémája van.

→ **A Dovato szedése előtt beszéljen kezelőorvosával**, ha a fentiek bármelyike érvényes Önre. A gyógyszer szedése alatt soron kívüli ellenőrző vizsgálatokra lehet szüksége, beleértve a vérvizsgálatokat is. További információért lásd a 4. pontot.

Allergiás reakciók

A Dovato dolutegravirt tartalmaz. A dolutegravir súlyos allergiás reakciót, úgynevezett túlérzékenységi reakciót okozhat. Ismernie kell a fontos jeleket és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt szedi a Dovato-t.

→ **Olvassa el az információkat** a betegájékoztató 4. pontjának „Allergiás reakciók” című szakaszában.

Figyeljen a fontos tünetekre

A HIV-fertőzés gyógyszeres kezelése alatt egyes betegeknél egyéb – akár súlyos – állapotok is kialakulhatnak. Ezek közé tartoznak az alábbiak:

- fertőzések és gyulladások tünetei,
- ízületi fájdalom, ízületi merevség és csontrendszeri problémák.

Ismernie kell a fontos panaszokat és tüneteket, hogy azokra odafigyelhessen, mialatt a Dovato-t szedi.

→ **Olvassa el az „Egyéb lehetséges mellékhatások” részt a betegájékoztató 4. pontjában.**

Gyermekek és serdülők

Ez a gyógyszer nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, mivel ezeknél a betegeknél még nem vizsgálták.

Egyéb gyógyszerek és a Dovato

Tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ne szedje együtt a Dovato-t az alábbi gyógyszerrel:

- fampridin (dalfampridin néven is ismeretes), a **szklerózis multiplex** kezelésére alkalmazzák.

Egyes gyógyszerek befolyásolhatják a Dovato hatását vagy fokozhatják annak valószínűségét, hogy Önnél mellékhatások alakulnak ki. A Dovato úgyszintén befolyásolhatja más gyógyszerek hatását.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön az alábbi felsorolásban szereplő gyógyszerek bármelyikét szedi:

- metformin, amelyet **cukorbetegség** kezelésére alkalmaznak;
- **savlekötők** (antacidok), amelyeket **emésztési zavar** és **gyomorégés** kezelésére alkalmaznak. **Ne szedjen savlekötőt** a Dovato bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően (lásd a 3. pontot is, „Hogyan kell szedni a Dovato-t?”).
- kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítő vagy multivitamin-készítmények. **Ha étkezés közben veszi be a Dovato-t**, beveheti a Dovato-val egyidőben a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítő vagy multivitamin-készítményeket. **Ha nem étkezés közben veszi be a Dovato-t, ne vegyen be kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt** a Dovato bevétele előtti 6 órában, vagy legalább 2 órán át azt követően (lásd a 3. pontot is, „Hogyan kell szedni a Dovato-t?”).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin vagy tipranavir/ritonavir, amelyek **HIV-fertőzés** kezelésére szolgáló gyógyszerek;

- rendszeresen szedett, szorbitot és egyéb cukoralkoholt (például xilitet, mannitot, laktitot vagy maltitot) tartalmazó (általában folyékony formájú) gyógyszerek;
- kladribin, amelyet **hajjas sejt leukémia** vagy **szklerózis multiplex** kezelésére használnak;
- rifampicin, amelyet a tuberkulózis (tbc) és egyéb **bakteriális fertőzések** ellen alkalmaznak;
- fenitoin és fenobarbitál, amelyet az **epilepszia** kezelésére alkalmaznak;
- oxkarbazepin és karbamazepin, amelyet az **epilepszia** vagy a **bipoláris zavar** kezelésére alkalmaznak;
- **orbáncfű** (*Hypericum perforatum*), amely egy **depresszió** ellen alkalmazott növényi gyógyszer;
→ **Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét**, ha ezek bármelyikét szedi. Kezelőorvosa dönthet az Ön által szedett adag módosítása mellett, vagy úgy, hogy Önnek gyakoribb ellenőrző vizsgálatokra van szüksége.

Terhesség

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne:

→ **Beszéljen kezelőorvosával** a Dovato szedésének kockázatairól és előnyeiről.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha teherbe esett vagy gyermeket szeretne. Ebben az esetben kezelőorvosa felülvizsgálja a kezelését. Ne hagyja abba a Dovato szedését a kezelőorvossal folytatott konzultáció nélkül, mivel ez kárt tehet Önben és születendő gyermekében.

Szoptatás

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül átterjedhet a csecsemőre.

A Dovato hatóanyagai kis mennyiségben kiválasztódhatnak az anyatejbe.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Dovato szédülést okozhat és lehetnek egyéb mellékhatásai is, amelyek csökkentik az Ön éberségét.

→ Ne vezessen és ne kezeljen gépeket mindaddig, amíg nem biztos abban, hogy az Ön éberségére nincs ilyen hatással a készítmény.

A Dovato nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Dovato-t?

A gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

- A Dovato ajánlott adagja **naponta egyszer egy tablettát**.

A tablettát folyadékkal kell lenyelni. A Dovato bevehető étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül egyaránt.

A Dovato 30 napos buboréksomagolás négy darab 7 tablettát tartalmazó buboréksomagolást és egy 2 tablettát tartalmazó buboréksomagolást tartalmaz. A gyógyszer 30 napon át tartó szerszedésének nyomonkövetése érdekében a 7 tablettát tartalmazó buboréksomagoláson szerepelnek a hét napjai, a 2 tablettát tartalmazó buboréksomagolás pedig két üres helyet tartalmaz, amelyekbe beírhatja a megfelelő napot.

Alkalmazása serdülőknél

A 12 és 17 év közötti, legalább 40 kg testtömegű serdülők szedhetik a felnőtt adagot, amely naponta

egyszer egy tabletta.

Savlekötő gyógyszerek

Az emésztési zavarok és gyomorégés kezelésére alkalmazott savlekötők (*antacidok*) megakadályozhatják azt, hogy a Dovato felszívódjon az Ön szervezetébe, és így csökkenthetik annak hatásosságát.

Ne vegyen be savlekötőt a Dovato bevétele előtti 6 órában vagy legalább 2 órán át annak bevétele után.

Egyéb savcsökkentő gyógyszereket, mint pl. a ranitidint és az omeprazolt be lehet venni a Dovato-val egyidejűleg.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a savlekötő gyógyszerek és a Dovato egyidejű szedésével kapcsolatban.

Kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítő vagy multivitamin-készítmények

A kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítő vagy multivitamin-készítmények megakadályozhatják azt, hogy a Dovato felszívódjon az Ön szervezetébe, és így csökkenthetik annak hatásosságát.

Ha étkezés közben veszi be a Dovato-t, beveheti a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Dovato-val egyidőben. Ha nem étkezés közben veszi be a Dovato-t, ne vegyen be kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítőt vagy multivitamin-készítményt a Dovato bevétele előtti 6 órában vagy legalább 2 órán át azt követően.

→ Forduljon kezelőorvosához további tanácsért a kalciumot, vasat vagy magnéziumot tartalmazó táplálék-kiegészítő vagy multivitamin készítményekkel kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Dovato-t vett be

Ha túl sok Dovato tablettát vett be, **forduljon tanácsért kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.**

Ha lehetséges, mutassa meg nekik a Dovato dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Dovato-t

Ha kihagyott egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha a következő adag bevétele 4 órán belül esedékes, hagyja ki az elfelejtett adagot, és vegye be a soron következőt a szokásos időpontban. Ezután folytassa a kezelését az addigiak szerint.

→ **Ne vegyen be kétszeres adagot** a kihagyott adag pótlására.

Ne hagyja abba a Dovato szedését kezelőorvosa erre vonatkozó javaslata nélkül

Szedje a Dovato-t mindaddig, amíg kezelőorvosa javasolja. Ne hagyja abba a gyógyszer szedését, kivéve ha kezelőorvosa erre utasítja. A Dovato szedésének abbahagyása kihathat az Ön egészségi állapotára, és a jövőbeli kezelések hatásosságára.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek, **ezért nagyon fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát bármely, az egészségi állapotát érintő változásról.**

Allergiás reakciók

A Dovato dolutegravirt tartalmaz. A dolutegravir súlyos allergiás reakciót, úgynevezett *túlérzékenységi reakciót* okozhat. Ez nem gyakori reakció (100 beteg közül legfeljebb 1-nél fordulhat elő) a dolutegravirt szedő betegeknél. Ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja:

- bőrkiütés
- magas testhőmérséklet (láz)
- energiahány (fáradtság)

- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (*angioödéma*), amely légzési nehézséget okoz
 - izom- vagy ízületi fájdalom
- **Azonnal forduljon orvoshoz.** Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy máj-, vese-, illetve vérvizsgálatokat végez, és arra utasíthatja Önt, hogy hagyja abba a Dovato szedését.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül több mint 1-et** érinthetnek:

- fejfájás
- hasmenés
- hányinger

Gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- depresszió (erős lehangoltságérzés, alacsony önértékelés érzése)
- bőrkiütés
- viszketés (*pruritusz*)
- hányás
- hasi fájdalom vagy kellemetlen érzés
- testtömeg-növekedés
- bélgázosság (*flatulencia*)
- szédülés
- álmoság érzése
- álmatlanság (*insomnia*)
- szokatlan álmok
- fáradtság
- hajhullás
- szorongás
- ízületi fájdalom
- izomfájdalom

Gyakori mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal mutathatóak ki:

- a májenzimek szintjének emelkedése (*aminotranszferázok*)
- az izom által termelt enzimek (*kreatinin-foszfokináz*) szintjének emelkedése

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- májgyulladás (*hepatitisz*)
- öngyilkossági kísérlet (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma)
- öngyilkos gondolatok (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma)
- pánikroham

Nem gyakori mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal mutathatóak ki:

- a vérárvadásban szerepet játszó sejtek számának csökkenése (*trombocitopénia*),
- alacsony vörösvértestszám (vérszegénység, *anémia*) vagy alacsony fehérvérsejtszám (*neutropénia*).

Ritka mellékhatások

Ezek **1000 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- májelégtelenség (tünetei lehetnek a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése vagy a szokatlanul sötét színű vizelet)
- duzzanat, néha az arcon vagy a szájüregben (*angioödéma*), amely légzési nehézséget okoz
- hasnyálmirigy-gyulladás (*pankreatitisz*)
- az izomszövet lebomlása

- öngyilkosság (különösen olyan betegeknél, akiknél korábban előfordult depresszió vagy mentális probléma).
- **Azonnal forduljon kezelőorvosához**, ha bármilyen mentális problémát tapasztal (lásd fentebb az egyéb mentális problémákat is).

Ritka mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal mutathatóak ki:

- a bilirubin (egy, a májfunkciót jelző anyag) szintjének emelkedése a vérben
- az *amiláz* nevű enzim szintjének emelkedése

Nagyon ritka mellékhatások

Ezek **10 000 beteg közül legfeljebb 1-et** érinthetnek:

- tejsavas acidózis (túl nagy mennyiségű tejsav a vérben)
- zsibbadás, bizsergő érzés a bőrben (mintha tűvel szurkálnák)
- gyengeségérzet a végtagokban

Nagyon ritka mellékhatások, amelyek vérvizsgálattal mutathatóak ki:

- a csontvelő azon képességének elvesztése, hogy új vörösvértesteket termeljen (*tiszta vörösvértest aplázia*).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás

A gyakoriság rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg:

- olyan állapot, amelyben a vörösvértestek képződése nem megfelelő (*szideroblasztos anémia*)

Egyéb lehetséges mellékhatások

A kombinációs HIV-elleni kezelésben részesülő betegeknél egyéb mellékhatások is előfordulhatnak.

Fertőzőes és gyulladásos tünetek

Az előrehaladott HIV-fertőzésben vagy AIDS-ben szenvedő betegek immunrendszere gyenge, és nagyobb valószínűséggel alakulnak ki náluk súlyos fertőzések (*opportunist fertőzések*). Az ilyen fertőzések lehetnek tünetmentesek, és a gyenge immunrendszer nem észleli őket a kezelés megkezdése előtt. Amikor a kezelés megkezdődik, az immunrendszer megerősödik, és a szervezet felveheti a harcot a fertőzésekkel szemben, ami fertőzőes vagy gyulladásos tüneteket eredményezhet. A tünetek közé tartozik általában a láz, továbbá az alábbiak némelyike:

- fejfájás,
- hasi fájdalom,
- nehézlégzés.

Ritkán, ahogy az immunrendszer megerősödik, megtámadhatja a test saját egészséges szöveteit is (*autoimmun betegségek*). Az autoimmun betegségek tünetei kialakulhatnak sok hónappal a HIV fertőzés elleni gyógyszer szedésének megkezdését követően. A tünetek közé tartozhatnak:

- gyors vagy rendszertelen szívverés vagy remegés,
- hiperaktivitás (fokozott nyugtalanság és mozgáskényszer),
- a kezekben és a lábakban kezdődő gyengeség, amely a törzs felé terjed.

Ha Önnél bármilyen fertőzőes tünet jelenik meg, vagy a fentiek közül bármelyik tünetet észleli:

- **Azonnal forduljon kezelőorvosához**. Ne szedjen a fertőzés kezelésére más gyógyszert kezelőorvosa tanácsa nélkül.

Ízületi fájdalom, merevség és csontrendszeri problémák

Egyes betegeknél, akik a HIV-re kombinált kezelést kapnak, egy *oszteonekrózis* nevű betegség alakulhat ki. Ennek során a csontszövet egy része véglegesen károsodik, a csontok vérellátásának romlása miatt. A betegeknél akkor alakul ki nagyobb valószínűséggel ez az állapot:

- ha hosszú ideig részesülnek a kombinált kezelésben
- ha gyulladásgátló gyógyszereket, úgynevezett kortikoszteroidokat is szednek
- ha alkoholt fogyasztanak

- ha immunrendszerük nagyon legyengült
- ha túlsúlyosak

Az oszteonekrózis tünetei közé tartoznak:

- ízületi merevség
- ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén)
- nehezített mozgás

Ha ezen tünetek közül bármelyiket tapasztalja:

→ **Mondja el kezelőorvosának.**

A testtömegre, vérzsírokra és vércukorra gyakorolt hatások

A HIV-ellenes kezelés során növekedhet a testtömeg, illetve emelkedhet a vérzsírok és a vércukor szintje. Ez részben az egészségi állapot és az életmód rendeződésével, illetve olykor magukkal a HIV-ellenes gyógyszerekkel függ össze. Kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dovato-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Dovato?

- A készítmény hatóanyaga a dolutegravir és a lamivudin. 50 mg dolutegravirt (nátrium só formájában) és 300 mg lamivudint tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, karboximetil-keményítő-nátrium, magnézium-sztearát, mannit (E421), povidon (K29/32), nátrium-sztearil-fumarát, hipromellóz (E464), makrogol, titán-dioxid (E171).

Milyen a Dovato külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Dovato ovális, mindkét oldalán domború, fehér, egyik oldalán „SV 137” bevéséssel ellátott filmtabletta.

A filmtabletták gyermekbiztos kupakkal lezárt tartályban vagy gyermekbiztos buboréksomagolásban kerülnek forgalomba.

Tartály

A tartály 30 filmtablettát tartalmaz.

90 db filmtablettát (3 tartály × 30 db filmtabletta) tartalmazó gyűjtőcsomagolás is létezik.

Buborékcsomagolás

A 30 db tablettát tartalmazó csomagolás 4 db 7 filmtablettát és 1 db 2 filmtablettát tartalmazó buborékcsomagolást tartalmaz dobozonként. A 2 tablettát tartalmazó buborékcsomagolás két oldalán szánékosan van egy-egy üres hely.

Gyűjtőcsomagolás: 90 db filmtabletta (3 darab doboz, amelyek 30 filmtablettát tartalmaznak, buborékcsomagolásban).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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
viiv.med.info@viivhealthcare.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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.