I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Ovalo formos, abipus išgaubta, baltos spalvos, plėvele dengta, maždaug 18,5 x 9,5 mm dydžio tabletė, kurios vienoje pusėje yra įspaudas „SV 137”.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Dovato skirtas gydyti žmogaus imunodeficito 1-jo tipo virusais (ŽIV-1) užsikrėtusius suaugusiuosius ir vyresnius kaip 12 metų paauglius, sveriančius ne mažiau kaip 40 kg, kuriems nėra nustatyto arba įtariamo atsparumo integrazės inhibitorių grupės vaistiniams preparatams arba lamivudinui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dovato turi skirti gydytojas, turintis ŽIV infekcijos gydymo patirties.

<u>Dozavimas</u>

Suaugusiesiems ir paaugliams (vyresniems kaip 12 metų, sveriantiems ne mažiau kaip 40 kg).

Rekomenduojama Dovato dozė suaugusiesiems ir paaugliams yra po vieną 50 mg/300 mg tabletę vieną kartą per parą.

Dozės koregavimas
Jeigu dėl vaistinių preparatų sąveikos (pvz., su rifampicinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, jonažolės preparatais, etravirinu (vartojant be poveikį sustiprinančio proteazės inhibitoriaus), efavirenzu, nevirapinu, ar tipranaviru / ritonaviru (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius) būtina keisti dozę, tiekiami atskiri dolutegraviro preparatai. Tokiais atvejais gydytojas turi remtis atskiro dolutegraviro preparato charakteristikų santrauka.

Praleistos dozės
Jeigu pacientas praleido Dovato dozę, jis turi išgerti Dovato kiek galima greičiau, jeigu per kitas 4 valandas nereikės gerti kitos dozės. Jeigu per kitas 4 valandas reikės gerti kitą dozę, pacientas turi negerti praleistosios dozės, o paprasčiausiai toliau vartoti vaistinį preparatą pagal įprastą dozavimo planą.

Senyviems pacientams
Duomenys apie Dovato vartojimą 65 metų ar vyresniems pacientams yra riboti. Dozavimo keisti nebūtina (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas
Dovato nerekomenduojama vartoti pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 30 ml/min. (žr. 5.2 skyrių). Dozavimo keisti pacientams, kuriems pasireiškia lengvas ir vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, nereikia. Tačiau lamivudino ekspozicija labai padidėja pacientams, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min. (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A arba B laipsnio pagal Child-Pugh), dozės keisti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C laipsnio pagal Child-Pugh), nėra, todėl Dovato tokiems pacientams reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Dovato saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir paaugliams, kurių kūno masė yra mažesnė kaip 40 kg, dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.
Dovato galima vartoti su maistu ar be jo (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, turinčiais siaurą terapinį langą, kurie yra organinių katijonų 2-ojo nešiklio (angl. *organic cation transporter 2, OCT2*) substratai, įskaitant, bet neapsiribojant fampridinu (dar vadinamu dalfampridinu) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas vartojant dolutegravirą, kurioms būdingas išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimas, įskaitant sunkias kepenų reakcijas. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo reakcijų požymių arba simptomų (įskaitant, bet ne vien tik sunkų išbėrimą ar išbėrimą, susijusį su kepenų fermentų suaktyvėjimu, karščiavimą, bendrą negalavimą, nuovargį, raumenų ar sąnarių skausmus, pūsles, burnos pažaidą, konjunktyvitą, veido edemą, eozinofiliją, angioneurozinę edemą), reikia nedelsiant nutraukti Dovato ir kitų įtartinų vaistinių preparatų vartojimą. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją. Pavėlavus nutraukti gydymą Dovato arba kitomis įtartinomis veikliosiomis medžiagomis atsiradus padidėjusiam jautrumui, gali pasireikšti gyvybei pavojinga alerginė reakcija.

Kūno masės ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Kai kuriais atvejais yra įrodymų, kad lipidų ir kūno masės pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Kepenų liga

Lėtiniu hepatitu B ar C sergantiems ir keliais antivirusiniais preparatais gydomiems pacientams yra padidėjusi sunkių ir gyvybei pavojingų nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Jei antivirusiniais vaistiniais preparatais kartu gydomas ir hepatitas B ar C, reikia perskaityti atitinkamą šių vaistinių preparatų skyrimo informaciją.

Dovato sudėtyje yra lamivudino, kuriam būdingas aktyvumas prieš hepatito B virusus. Dolutegraviras tokio aktyvumo neturi. Monoterapija lamivudinu paprastai nelaikoma tinkamu hepatito B gydymu, nes yra didelė hepatito B virusų atsparumo atsiradimo rizika. Todėl, jeigu Dovato vartojamas pacientams, kurie kartu yra užsikrėtę ir hepatito B virusais, paprastai būtina skirti papildomų antivirusinių preparatų. Reikia atsižvelgti į gydymo gaires.

Nutraukiant pacientų, kurie kartu yra užsikrėtę ir hepatito B virusais, gydymą Dovato, rekomenduojama periodiškai atlikti kepenų funkcijos ir HBV replikacijos žymenų tyrimus, nes nutraukus lamivudino vartojimą, gali staiga paūmėti hepatitas.

Keliais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems pacientams, kuriems prieš gydymą jau buvo kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, dažniau pasireiškia kepenų funkcijos sutrikimai, todėl jie turėtų būti stebimi, remiantis įprasta praktika. Jei tokių pacientų kepenų liga pasunkėja, reikia apsvarstyti, ar gydymo nevertėtų pertraukti arba nutraukti.

Imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas

ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradedant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, simptomų nesukeliantys ar sąlyginai patogeniniai mikroorganizmai gali sukelti uždegiminę reakciją, lemiančią sunkias klinikines būkles arba simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos per pirmąsias kelias savaites ar mėnesius po to, kai buvo pradėtas KARG. Svarbūs pavyzdžiai yra *citomegalo* virusų sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų sukeltos infekcinės ligos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija (dažnai vadinama PCP). Bet kokius uždegimo simptomus reikia įvertinti ir, jeigu būtina, pradėti jų gydymą. Be to, buvo pranešta, kad imuninės sistemos reaktyvacijos atvejais pasireiškė autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso (*Graves*) liga ir autoimuninis hepatitas), vis dėlto jų atsiradimo laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti, praėjus daug mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas.

Pradėjus gydymą dolutegraviru, kai kuriems pacientams, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, buvo stebėtas biocheminių kepenų funkcijos rodmenų padidėjimas, būdingas imuninės sistemos reaktyvacijos sindromui. Rekomenduojama stebėti pacientų, kurie kartu yra užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, biocheminius kepenų funkcijos rodmenis (žr. pirmiau šiame skyriuje esantį skyrelį „Kepenų liga“, o taip pat 4.8 skyrių).

Mitochondrijų disfunkcija dėl ekspozicijos *in utero*

Nukleozidų ir nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, o toks poveikis ryškiausias būna, vartojant stavudiną, didanoziną ir zidovudiną. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais *in utero* ir (arba) po gimimo, pasireiškė mitochondrijų funkcijos sutrikimas. Daugiausiai tokių atvejų buvo susiję su gydymo planais, kurių sudėtyje yra zidovudino. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta, buvo kraujo (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Tokios reakcijos dažnai būdavo trumpalaikės. Retais atvejais buvo pranešta apie vėlai prasidėjusius neurologinius sutrikimus (hipertonija, traukuliai, nenormalus elgesys). Šiuo metu nežinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar ilgalaikiai. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris gimdoje (*in utero*) buvo paveiktas nukleozidų ir nukleotidų analogais ir kuriam pasireiškia sunkūs, nežinomos etiologijos klinikiniai reiškiniai, ypač neurologiniai reiškiniai. Šie duomenys neturi įtakos šiuo metu galiojančioms nacionalinėms rekomendacijoms skirti antiretrovirusinį gydymą nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV.

Osteonekrozė

Nors manoma, kad etiologija susijusi su daugeliu veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, bisfosfonatų, alkoholio vartojimą, sunkų imuninės sistemos slopinimą, didesnį kūno masės indeksą), buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) patyrusiems ilgalaikę KARG ekspoziciją. Pacientams reikia patarti, kad kreiptųsi medicininės pagalbos, jeigu pasireiškia sąnarių diegliai ir skausmai, sąnarių sąstingis arba judėjimo pasunkėjimas.

Sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos (oportunistinės) infekcijos

Pacientams reikia pasakyti, kad dolutegraviras, lamivudinas arba bet koks kitas antiretrovirusinis gydymas neišgydo ŽIV infekcijos ir jiems vis dar gali pasireikšti sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltos infekcijos bei kitos ŽIV infekcijos komplikacijos. Todėl pacientų klinikinę būklę ir toliau turi atidžiai prižiūrėti gydytojai, turintys šių su ŽIV susijusių ligų gydymo patirties.

Vartojimas asmenims, turintiems vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimą

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 30-49 ml/min, vartojantiems Dovato, lamivudino ekspozicija (AUC) gali būti 1,6-3,3 karto didesnė nei pacientams, kurių kreatinino klirensas yra ≥ 50 ml/min. Atsitiktinės atrankos būdu atliktų kontroliuojamų tyrimų, kuriuose Dovato būtų lyginamas su atskirais komponentais pacientams, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 49 ml/min ir kurie vartojo pakoreguotą lamivudino dozę, saugumo duomenų nėra. Pirminių lamivudino kartu su zidovudinu registracijos tyrimų metu didesnė lamivudino ekspozicija buvo susijusi su didesniu hematologinio toksiškumo (neutropenijos ir anemijos) dažniu, nors nutraukti gydymą dėl neutropenijos ar anemijos teko po < 1 % tiriamųjų. Gali pasireikšti ir kitų su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reakcijų (pvz., virškinimo trakto ir kepenų sutrikimų).

Pacientai, kurių kreatinino klirensas yra nuo 30 iki 49 ml/min ir kurie vartoja Dovato, turi būti stebimi dėl su lamivudinu susijusių nepageidaujamų reakcijų, ypač hematologinio toksiškumo. Jei atsiranda nauja arba pasunkėja neutropenija ar anemija, rekomenduojama koreguoti lamivudino dozę pagal lamivudino skyrimo informaciją, dozės korekcija negali būti pasiekiama vartojant Dovato. Jei reikia koreguoti lamivudino dozę, Dovato vartojimą reikia nutraukti ir gydymo schemai sudaryti naudoti atskirus komponentus.

Sąveika su vaistiniais preparatais

Vartojant kartu su rifampicinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, jonažolės preparatais, etravirinu (vartojamų be poveikį sustiprinančio proteazės inhibitoriaus), efavirenzu, nevirapinu ar tipranaviru / ritonaviru, rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg du kartus per parą (žr. 4.5 skyrių).

Dovato negalima vartoti kartu su antacidiniais preparatais, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių katijonų. Antacidinių preparatų, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių katijonų, galima išgerti likus ne mažiau kaip 6 valandoms arba praėjus 2 valandoms po Dovato išgėrimo (žr. 4.5 skyrių).

Vartojant kartu su maistu, Dovato ir papildus ar multivitaminų preparatus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku. Jeigu Dovato išgeriamas nevalgius, papildus ar multivitaminų preparatus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, rekomenduojama išgerti likus ne mažiau kaip 6 valandoms arba praėjus 2 valandoms po Dovato išgėrimo (žr. 4.5 skyrių).

Dolutegraviras didina metformino koncentracijas. Pradedant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijų kraujyje kontrolė (žr. 4.5 skyrių). Metforminas eliminuojamas per inkstus ir todėl, vartojant kartu su Dovato, svarbu stebėti inkstų funkciją. Tokio derinio vartojimas gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas

(3a stadijos, kreatinino klirensas 45-59 ml/min.), ir rekomenduojama atsargesnė taktika. Labai svarbu apsvarstyti metformino dozės sumažinimą.

Dovato nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu (žr. 4.5 skyrių).

Dovato negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra dolutegraviro, lamivudino ar emtricitabino, išskyrus atvejus, kai dėl vaistinių preparatų sąveikos reikia koreguoti dolutegraviro dozę (žr. 4.5 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Dovato sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Dovato sudėtyje yra dolutegraviro ir lamivudino, todėl bet kokia sąveika, kuri buvo pastebėta vartojant šias veikliąsias medžiagas atskirai, galioja Dovato. Kliniškai reikšmingos dolutegraviro ir lamivudino sąveikos nesitikima.

<u>Kitų vaistinių preparatų poveikis dolutegraviro ir lamivudino farmakokinetinėms savybėms</u>

Dolutegraviras daugiausiai eliminuojamas uridindifosfatgliukuronoziltransferazės (UGT) 1A1 veikiamo metabolizmo būdu. Be to, dolutegraviras yra UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *the breast cancer resistance protein, BCRP*) substratas. Todėl Dovato vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie slopina UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 ir (arba) P-gp, dolutegraviro koncentracija plazmoje gali padidėti. Vaistiniai preparatai, kurie sužadina šiuos fermentus arba pernašos baltymus, gali mažinti dolutegraviro koncentraciją plazmoje ir sumažinti dolutegraviro gydomąjį poveikį.

Dolutegraviro absorbciją sumažina tam tikrų metalų katijonų turintys antacidiniai preparatai ir papildai (žr. 1 lentelę).

Lamivudinas šalinamas per inkstus. Lamivudinas patenka į šlapimą aktyvios sekrecijos būdu per organinių katijonų nešiklį *OCT*2 ir įvairių vaistų bei toksinų šalinimo iš ląstelės nešiklius *MATE1* ir *MATE2-K* (angl. *the multidrug and toxin extrusion transporters*). Nustatyta, kad trimetoprimas (šių nešiklių inhibitorius) didino lamivudino koncentracijas plazmoje, tačiau padidėjimas nebuvo kliniškai reikšmingas (žr. 1 lentelę). Dolutegraviras yra *OCT2* ir *MATE1* inhibitorius. Vis dėlto, remiantis kryžminio tyrimo duomenų analize, lamivudino, vartojamo kartu su dolutegraviru ar be dolutegraviro, koncentracijos buvo panašios, o tai rodo, kad dolutegraviras nedaro reikšmingo poveikio lamivudino ekspozicijai *in vivo*. Be to, lamivudinas yra pasisavinimo kepenyse nešiklio *OCT1* substratas. Eliminacija per kepenis turi nedaug reikšmės lamivudino klirensui, todėl nesitikima, kad dėl *OCT1* slopinimo pasireikštų kliniškai reikšminga sąveika.

Nors lamivudinas yra *BCRP* ir *P-gp* substratas *in vitro*, tačiau atsižvelgiant į didelį jo absoliutųjį biologinį įsisavinamumą (žr. 5.2 skyrių), nesitikima, kad šie šalinimo iš ląstelės nešiklių inhibitoriai darytų kliniškai reikšmingą įtaką lamivudino koncentracijoms.

<u>Dolutegraviro ir lamivudino poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai</u>

Tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras nesukėlė poveikio midazolamui (CYP3A4 mėginys). Remiantis tyrimų *in vivo* ir (arba) *in vitro* duomenimis, nesitikima, kad dolutegraviras veiktų vaistinių preparatų, kurie yra pagrindinių fermentų arba nešiklių, tokių kaip CYP3A4, CYP2C9 ir P-gp substratai, farmakokinetines savybes (daugiau informacijos žr. 5.2 skyriuje).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino *OCT2* ir *MATE1* nešiklius inkstuose. Tyrimų *in vivo* duomenimis, pacientams buvo nustatytas kreatinino klirenso sumažėjimas 10-14 % (sekrecijos būdu šalinama frakcija priklauso nuo *OCT2* ir *MATE-1* nešiklių). Tyrimų *in vivo* duomenimis, dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OCT2* ir/arba *MATE-1* nešiklių (pvz., fampridino [dar vadinamo dalfampridinu], metformino), koncentracijas plazmoje (žr. 1 lentelę ir 4.3 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras slopino organinių anijonų pasisavinimo inkstuose nešiklius *OAT1* ir *OAT3* (angl. *organic anion transporters*). Atsižvelgiant į tai, kad nepastebėta poveikio *OAT* substrato tenofoviro farmakokinetinėms savybėms *in vivo*, *OAT1* slopinimo *in vivo* nesitikima. *OAT3* slopinimas *in vivo* netirtas. Dolutegraviras gali didinti vaistinių preparatų, kurių ekskrecija priklauso nuo *OAT3*, koncentracijas plazmoje.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, lamivudinas yra *OCT1* ir *OCT2* inhibitorius. Klinikinės pasekmės nėra žinomos.

Įrodyta ir teoriškai galima sąveika su pasirinktais antiretrovirusiniais ir neantiretrovirusiniais vaistiniais preparatais išvardyta 1 lentelėje.

Sąveikos lentelė

Dolutegraviro ir lamivudino sąveika su kartu vartojamais vaistiniais preparatais išvardyta 1 lentelėje (padidėjimas – „↑“, sumažėjimas – „↓:, be pokyčių – „↔“, plotas po koncentracijų laiko atžvilgiu kreive (angl. *area under the concentration versus time curve*) – „*AUC*“, didžiausia išmatuota koncentracija – „C_{max}“, koncentracija dozavimo intervalo pabaigoje – „C_{τ}“). Lentelė neturėtų būti laikoma visa apimančia, bet reprezentuojančia tirtų grupių vaistinius preparatus.

1 lentelė. Sąveika su vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines sritis	**Pokyčio dėl sąveikos geometrinis vidurkis (%)**	**Rekomendacijos dėl vartojimo kartu**
Antiretrovirusiniai vaistiniai preparatai		
Nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai		
Etravirinas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_{τ} ↓ 88 % Etravirinas ↔ (*UGT1A1* ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Etravirinas, vartojamas be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių, mažina dolutegraviro koncentraciją plazmoje. Rekomenduojama dolutegraviro dozė pacientams, kurie kartu vartoja etraviriną be poveikį sustiprinančių proteazės inhibitorių, yra 50 mg du kartus per parą. Dovato yra fiksuotų dozių tabletė, todėl reikia papildomai išgerti 50 mg dolutegraviro tabletę, praėjus maždaug 12 valandų po Dovato pavartojimo, visą gydymo etravirinu, vartojamu be poveikį sustiprinančio proteazės inhibitoriaus, laikotarpį (tokiam dozės koregavimui tiekiamas atskiras dolutegraviro preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Lopinaviras + ritonaviras + etravirinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_{τ} ↑ 28 % Lopinaviro ↔ Ritonaviro ↔ Etravirino ↔	Dozės koreguoti nereikia.

Darunaviras + ritonaviras + etravirinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_{τ} ↓ 36 % Darunaviro ↔ Ritonaviro ↔ Etravirino ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Efavirenzas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_{τ} ↓ 75 % Efavirenzas ↔ (lyginant su istorine kontroline grupe) (*UGT1A1* ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su efavirenzu, rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg du kartus per parą. Dovato yra fiksuotų dozių tabletė, todėl visą gydymo kartu su efavirenzu laikotarpį reikia papildomai išgerti 50 mg dolutegraviro tabletę, praėjus maždaug 12 valandų po Dovato pavartojimo (tokiam dozės koregavimui tiekiamas atskiras dolutegraviro preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Nevirapinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, dėl fermentų sužadinimo numatomas panašus ekspozicijos sumažėjimas, kaip vartojant kartu su efavirenzu)	Vartojant kartu su nevirapinu, rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg du kartus per parą. Dovato yra fiksuotų dozių tabletė, todėl visą gydymo kartu su nevirapinu laikotarpį reikia papildomai išgerti 50 mg dolutegraviro tabletę, praėjus maždaug 12 valandų po Dovato pavartojimo (tokiam dozės koregavimui tiekiamas atskiras dolutegraviro preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Rilpivirinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 12 % C_{max} ↑ 13 % C_{τ} ↑ 22 % Rilpivirino ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NATI)		
Tenofoviro dizoproksilis Emtricitabinas, didanozinas, stavudinas, tenofoviras alafenamidas, zidovudinas	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 1 % C_{max} ↓ 3 % C_{τ} ↓ 8 % Tenofoviro ↔ Sąveikos tyrimų neatlikta.	Dovato vartojant kartu su tenofoviru, didanozinu, stavudinu ar zidovudinu, dozės koreguoti nereikia. Dovato nerekomenduojama vartoti kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra emtricitabino, nes ir lamivudinas (yra Dovato sudėtyje), ir emtricitabinas yra citidino analogai (t. y. sąveikos ląstelėje rizika), žr. 4.4 skyrių.
Proteazės inhibitoriai		
Atazanaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↑ *AUC* ↑ 91 % C_{max} ↑ 50 %	Dozės koreguoti nereikia.

	C_τ ↑ 180 % Atazanaviro ↔ (lyginant su istorine kontroline grupe) (*UGT1A1* ir CYP3A fermentų slopinimas)	
Atazanaviras + ritonaviras/ dolutegraviras	Dolutegraviro ↑ *AUC* ↑ 62 % C_{max} ↑ 34 % C_τ ↑ 121 % Atazanaviro ↔ Ritonaviro ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Tipranaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_τ ↓ 76 % Tipranaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su tipranaviru / ritonaviru, rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg du kartus per parą. Dovato yra fiksuotų dozių tabletė, todėl visą gydymo kartu su tipranaviru / ritonaviru laikotarpį reikia papildomai išgerti 50 mg dolutegraviro tabletę, praėjus maždaug 12 valandų po Dovato pavartojimo (tokiam dozės koregavimui tiekiamas atskiras dolutegraviro preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Fosamprenaviras + ritonaviras/ dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 35 % C_{max} ↓ 24 % C_τ ↓ 49 % Fosamprenaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Fosamprenaviras / ritonaviras sumažina dolutegraviro koncentracijas, bet remiantis ribotais duomenimis, nemažino veiksmingumo III fazės tyrimų metu. Dozės koreguoti nebūtina.
Lopinaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↓ 4 % C_{max} ↔ 0 % C_{24} ↓ 6 % Lopinaviro ↔ Ritonaviro ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Darunaviras + ritonaviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 22 % C_{max} ↓ 11 % C_τ ↓ 38 % Darunaviro ↔ Ritonaviro ↔ (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės koreguoti nereikia.

Kitos antivirusinės veikliosios medžiagos		
Daklatasviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % C_{τ} ↑ 45 % Daklatasviras ↔	Daklatasviras kliniškai reikšmingai nepakeitė dolutegraviro koncentracijos plazmoje. Dolutegraviras nepakeitė daklatasviro koncentracijos plazmoje. Dozės koreguoti nereikia.
Ledipasviras / sofosbuviras / lamivudinas (su abakaviru)	Lamivudino ↔ Ledipasviro ↔ Sofosbuviro ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Sofosbuviras / velpatasviras / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ Sofosbuviro ↔ Velpatasviro ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Ribavirinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės koreguoti nereikia.
Vaistiniai preparatai infekcijoms gydyti		
Trimetoprimas / sulfametoksazolas (kotrimoksazolas) / lamivudinas (160 mg/800 mg vieną kartą per parą 5 dienas / 300 mg vienkartinė dozė)	Lamivudino *AUC* ↑ 43 % C_{max} ↑ 7 % Trimetoprimo *AUC* ↔ Sulfametoksazolo *AUC* ↔ (organinių katijonų nešiklio slopinimas)	Dozės koreguoti nereikia.
Vaistiniai preparatai tuberkuliozei gydyti		
Rifampicinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_{τ} ↓ 72 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Vartojant kartu su rifampicinu, rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg du kartus per parą. Dovato yra fiksuotų dozių tabletė, todėl visą gydymo kartu su rifampicinu laikotarpį reikia papildomai išgerti 50 mg dolutegraviro tabletę, praėjus maždaug 12 valandų po Dovato pavartojimo (tokiam dozės koregavimui tiekiamas atskiras dolutegraviro preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Rifabutinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_{τ} ↓ 30 % (UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimas)	Dozės koreguoti nereikia.

Vaistiniai preparatai traukuliams gydyti		
Karbamazepinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_{τ} ↓ 73 %	Vartojant kartu su šiais metabolizmą aktyvinančiais vaistiniais preparatais, rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg du kartus per parą. Dovato yra fiksuotų dozių tabletė, todėl visą gydymo kartu su šiais metabolizmą aktyvinančiais vaistiniais preparatais laikotarpį reikia papildomai išgerti 50 mg dolutegraviro tabletę, praėjus maždaug 12 valandų po Dovato pavartojimo (tokiam dozės koregavimui tiekiamas atskiras dolutegraviro preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Fenobarbitalis / dolutegraviras Fenitoinas / dolutegraviras Okskarbazepinas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, bet dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo tikimasi sumažėjimo, t.y. panašaus ekspozicijos sumažėjimo kaip vartojant kartu su karbamazepinu).	
Antihistamininiai vaistiniai preparatai (histamino H_2 receptorių antagonistai)		
Ranitidinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės koreguoti nereikia.
Cimetidinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Kliniškai reikšmingos sąveikos nesitikima.	Dozės koreguoti nereikia.
Citotoksiniai vaistiniai preparatai		
Kladribinas / lamivudinas	Sąveikos tyrimų neatlikta. Lamivudinas slopina kladribino fosforilinimą ląstelėje *in vitro*, dėl to gali kilti rizika, kad kladribinas taps neveiksmingu gydant tokiu deriniu klinikinėmis aplinkybėmis. Kai kurie klinikiniai duomenys taip pat patvirtina galimą lamivudino ir kladribino sąveiką.	Dovato vartoti kartu su kladribinu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Įvairūs		
Sorbitolis		
Sorbitolio tirpalas (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g) / lamivudinas	Vienkartinė 300 mg lamivudino geriamojo tirpalo dozė. Lamivudino *AUC* ↓ 14 %; 32 %; 36 % C_{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Jeigu įmanoma, vengti ilgalaikio Dovato vartojimo kartu su vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra sorbitolio ar kitų osmosinį poveikį sukeliančių polialkoholių ar monosacharidinių alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio, maltitolio). Jeigu vartojimo kartu išvengti negalima, reikia apsvarstyti dažnesnę ŽIV-1 viremijos stebėseną.

Kalio kanalų blokatoriai		
Fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu) / dolutegraviras	Fampridino ↑	Dėl OCT2 nešiklio slopinimo gali padidėti kartu su dolutegraviru vartojamo fampridino koncentracija plazmoje ir tai gali sukelti traukulių priepuolius. Vartojimas kartu netirtas. Fampridino negalima vartoti kartu su Dovato (žr. 4.3 skyrių).
Antacidiniai vaistiniai preparatai ir papildai		
Antacidiniai vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra magnio ar aliuminio / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 74 % C_{max} ↓ 72 % (kompleksinis prisijungimas prie daugiavalenčių jonų).	Antacidiniai vistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra magnio ar aliuminio, turi būti vartojami skirtingu laiku nei Dovato (praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po vartojimo arba 6 valandos prieš vartojimą).
Kalcio papildai / dolutegraviras (vartojant nevalgius)	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 39 % C_{max} ↓ 37 % C_{24} ↓ 39 % (kompleksinis prisijungimas prie daugiavalenčių jonų).	- Vartojant kartu su maistu, Dovato ir papildus arba multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku. - Jeigu Dovato vartojamas nevalgius, tokius papildus reikia išgerti praėjus ne mažiau kaip 2 valandoms po Dovato vartojimo arba 6 valandos prieš Dovato vartojimą. Nurodytas dolutegraviro ekspozicijos sumažėjimas vartojant dolutegravirą kartu su šiais papildais buvo pastebėtas nevalgius. Vartojant kartu su maistu, ekspozicijos pokyčiams po išgėrimo kartu su kalcio ar geležies papildais turėjo įtakos maisto poveikis, todėl ekspozicija buvo panaši į tą, kuri buvo nustatyta vartojant dolutegravirą nevalgius.
Geležies papildai / dolutegraviras (vartojant nevalgius)	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 54 % C_{max} ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (prisijungimas prie daugiavalenčių jonų).	
Multivitaminai (kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ir magnio) / dolutegraviras (vartojant nevalgius)	Dolutegraviro ↓ *AUC* ↓ 33 % C_{max} ↓ 35 % C_{24} ↓ 32 % (kompleksinis prisijungimas prie daugiavalenčių jonų).	
Protonų siurblio inhibitoriai		
Omeprazolas	Dolutegraviro ↔	Dozės koreguoti nereikia.
Kortikosteroidai		
Prednizonas / dolutegraviras	Dolutegraviro ↔ *AUC* ↑ 11 % C_{max} ↑ 6 % C_{τ} ↑ 17 %	Dozės koreguoti nereikia.
Vaistiniai preparatai diabetui gydyti		
Metforminas / dolutegraviras	Metformino ↑ Dolutegraviro ↔ Kai vartojama kartu su 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą:	Pradedant arba nutraukiant metformino vartojimą kartu su Dovato, reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą, kad būtų palaikoma gliukozės koncentracijos kontrolė. Pacientams,

	Metformino *AUC* ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 % Kai vartojama kartu su 50 mg dolutegraviro du kartus per parą: Metformino *AUC* ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %	kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, reikia apsvarstyti kartu su Dovato vartojamo metformino dozės korekciją, nes padidėjus metformino koncentracijoms, pacientams, kuriems pasireiškia vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, gali padidėti pieno rūgšties acidozės rizika (žr. 4.4 skyrių).
Vaistažolių preparatai		
Jonažolės preparatai / dolutegraviras	Dolutegraviro ↓ (netirta, bet dėl UGT1A1 ir CYP3A fermentų sužadinimo tikimasi sumažėjimo, t.y. panašaus ekspozicijos sumažėjimo kaip vartojant kartu su karbamazepinu).	Vartojant kartu su jonažolės preparatais, rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg du kartus per parą. Dovato yra fiksuotų dozių tabletė, todėl visą jonažolės preparatų vartojimo kartu laikotarpį reikia papildomai išgerti 50 mg dolutegraviro tabletę, praėjus maždaug 12 valandų po Dovato pavartojimo (tokiam dozės koregavimui tiekiamas atskiras dolutegraviro preparatas, žr. 4.2 skyrių).
Geriamieji kontraceptikai		
Etinilestradiolis (EE) ir norgestrominas (NGMN) / dolutegraviras	Dolutegraviro poveikis: EE ↔ *AUC* ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % Dolutegraviro poveikis: NGMN ↔ *AUC* ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 %	Dolutegraviras nesukelia farmakodinaminio poveikio liuteinizuojančiajam hormonui (LH), folikulus stimuliuojančiajam hormonui (FSH) ar progesteronui. Kartu su Dovato vartojamų geriamųjų kontraceptikų dozės koreguoti nebūtina.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Jei kliniškai reikalinga, Dovato galima vartoti nėštumo metu.

Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau kaip 1 000 paveiktų nėštumų baigčių) nerodo su dolutegraviru susijusio poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui. Daug nėščių moterų tyrimų duomenų (daugiau kaip 1 000 paveiktų nėštumų baigčių) nerodo su lamivudinu susijusio poveikio įgimtoms formavimosi ydoms ar toksinio poveikio vaisiui ar naujagimiui.

Duomenų apie šio dvigubo derinio vartojimą nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (mažiau kaip 300 paveiktų nėštumų baigčių).

Dvigubos terapijos dolutegraviru + lamivudinu saugumas ir veiksmingumas nėštumo metu nebuvo tirtas.

Du dideli gimdymo baigčių stebėjimo tyrimai (daugiau kaip 14 000 nėštumų baigčių) Botsvanoje (Tsepamo) ir Esvatinyje bei kiti šaltiniai nerodo nervinio vamzdelio pažaidos rizikos padidėjimo po dolutegraviro ekspozicijos.

Nervinio vamzdelio pažaidos dažnis bendrojoje populiacijoje yra nuo 0,5 iki 1 atvejo 1 000-čiui gyvų gimusių naujagimių (0,05–0,1%).

Tsepamo tyrimo duomenys neparodė reikšmingo nervinio vamzdelio pažaidos paplitimo (0,11 %) skirtumo tarp kūdikių, kurių motinos pastojimo metu vartojo dolutegravirą (daugiau kaip 9 400 ekspozicijos atvejų), palyginti su kūdikiais motinų, kurios pastojimo metu buvo gydytos pagal antiretrovirusinio gydymo planus, kurių sudėtyje nėra dolutegraviro (0,11 %), arba palyginti su kūdikiais motinų, kurios nebuvo užsikrėtusios ŽIV (0,07 %).

Esvatinio tyrimo duomenys parodė tokį pat nervinio vamzdelio pažaidos paplitimą (0,08 %) tarp kūdikių, kurių motinos pastojimo metu vartojo dolutegravirą (daugiau kaip 4 800 ekspozicijos atvejų), palyginti su kūdikiais motinų, kurios nebuvo užsikrėtusios ŽIV (0,08 %).

Išanalizuoti antiretrovirusinio gydymo nėštumo registro (angl. *Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) duomenys, apimantys daugiau kaip 1 000 nėštumų, kurių pirmąjį nėštumo trimestrą buvo gydyta dolutegraviru, ir daugiau kaip 1 000 nėštumų, kurių pirmąjį nėštumo trimestrą buvo gydyta lamivudinu, nerodo didžiųjų apsigimimų rizikos padidėjimo vartojant dolutegravirą arba lamivudiną, palyginti su foniniu dažnumu arba ŽIV užsikrėtusių moterų grupėje. *APR* duomenų apie dolutegraviro + lamivudino vartojimą moterims nėštumo metu nėra arba jų yra nedaug (mažiau kaip 300 ekspozicijos pirmąjį nėštumo trimestrą atvejų).

Su gyvūnais atliktų dolutegraviro toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, nepageidaujamo poveikio vystymosi baigtims, įskaitant nervinio vamzdelio pažaidą, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

Dolutegraviras prasiskverbia per žmogaus placentą. Vartojant su ŽIV gyvenančioms nėščioms moterims, dolutegraviro koncentracijos vaisiaus virkštelėje mediana buvo maždaug 1,3 karto didesnė, palyginti su koncentracija motinos periferinėje plazmoje.

Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiui nepakanka.

Su gyvūnais atlikti lamivudino tyrimai atskleidė, kad padaugėjo triušių, bet ne žiurkių embrionų ankstyvosios žūties atvejų (žr. 5.3 skyrių).

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad lamivudinas slopina ląstelės DNR replikaciją (žr. 5.3 skyrių). Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Mitochondrijų funkcijos sutrikimas
Tyrimais *in vitro* ir *in vivo* nustatyta, kad nukleozidų ar nukleotidų analogai sukelia įvairaus laipsnio mitochondrijų pažaidą. Pranešta apie mitochondrijų funkcijos sutrikimus kūdikiams, kurių ŽIV mėginiai yra neigiami, bet kurie gimdoje (*in utero*) ir (arba) po gimdymo patyrė nukleozidų analogų ekspoziciją (žr. 4.4 skyrių).

Žindymas

Mažas dolutegraviro kiekis išsiskiria į motinos pieną (nustatyta, kad dolutegraviro koncentracijos motinos piene ir plazmoje santykio mediana yra 0,033). Informacijos apie dolutegraviro poveikį naujagimiams ar kūdikiams nepakanka.

Remiantis daugiau kaip 200 porų motinų ir vaikų, gydytų nuo ŽIV, duomenimis, lamivudino koncentracijos nuo ŽIV gydomų motinų žindomų kūdikių serume buvo labai mažos (< 4 % koncentracijos, išmatuotos motinos serume) ir progresuojančiai mažėjo iki neišmatuojamų koncentracijų, žindomiems kūdikiams sulaukus 24 savaičių amžiaus. Duomenų apie lamivudino, vartojamo jaunesniems kaip trijų mėnesių kūdikiams, saugumą nėra.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikių.

Vaisingumas

Duomenų apie dolutegraviro ar lamivudino poveikį vyrų ir moterų vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais dolutegraviro ar lamivudino poveikio patinų ir patelių vislumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Dovato gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Pacientams reikia pasakyti, kad gydymo dolutegraviru metu buvo pranešta apie galvos svaigimą ir somnolenciją. Sprendžiant apie paciento gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus, reikia atsižvelgti į paciento klinikinę būklę ir duomenis apie Dovato nepageidaujamas reakcijas.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešama dažniausiai, buvo galvos skausmas (3 %), viduriavimas (2 %), pykinimas (2 %) ir nemiga (2 %).

Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios vartojant dolutegravirą, buvo padidėjusio jautrumo reakcija, įskaitant bėrimą ir sunkų poveikį kepenims (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį 2 lentelėje. Sutrikimų dažnis apibūdinamas taip: labai dažni (≥ 1/10), dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000), labai reti (< 1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų į Dovato, kurios pasireiškė klinikinių tyrimų metu ir po patekimo į rinką, vartojant Dovato ir atskiras jame esančias veikliąsias medžiagas, suvestinė

Dažnis	**Nepageidaujama reakcija**
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažni	neutropenija, anemija, trombocitopenija
Labai reti	izoliuota aplazinė anemija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni	padidėjęs jautrumas (žr. 4.4 skyrių), imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas (žr. 4.4 skyrių)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai reti	pieno rūgšties acidozė
Psichikos sutrikimai	

Dažni	depresija, nerimas, nemiga, nenormalūs sapnai
Nedažni	mintys apie savižudybę*, bandymas nusižudyti*, panikos priepuolis * ypač pacientams, kurie anksčiau sirgo depresija ar psichikos liga.
Reti	įvykdyta savižudybė* * ypač pacientams, kurie anksčiau sirgo depresija ar psichikos liga.
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažni	galvos skausmas
Dažni	galvos svaigimas, somnolencija
Labai reti	periferinė neuropatija, parestezija
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	pykinimas, viduriavimas
Dažni	vėmimas, vidurių pūtimas, pilvo skausmas ar diskomfortas
Reti	pankreatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Dažni	Padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) aktyvumas
Nedažni	Hepatitas
Reti	ūmus kepenų nepakankamumas [1], padidėjusi bilirubino koncentracija[2]
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	išbėrimas, niežulys, alopecija
Reti	angioneurozinė edema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažni	artralgija, raumenų sutrikimai (įskaitant mialgiją)
Reti	rabdomiolizė
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Nuovargis
Tyrimai	
Dažni	kreatinfosfokinazės (KFK) suaktyvėjimas, kūno masės padidėjimas
Reti	amilazės suaktyvėjimas
[1] Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta stebėjimo po vaistinio preparato patekimo į rinką metu dolutegravirą vartojant kartu su kitais ARG. Dažnio kategorija „reti“ buvo apskaičiuota, atsižvelgiant į pranešimų po vaistinio preparato patekimo į rinką skaičių. [2] Kartu su padidėjusiu transaminazių aktyvumu.	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Laboratorinių biocheminių tyrimų duomenų pokyčiai
Dolutegraviras buvo susijęs su kreatinino koncentracijos serume padidėjimu pirmosiomis gydymo savaitėmis, vartojant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Kreatinino koncentracijos serume padidėjo per pirmąsias keturias gydymo dolutegraviru kartu su lamivudinu savaites ir išsilaikė nekisdamos 48 savaites. Remiantis apibendrintais *GEMINI* tyrimų duomenimis, po 48 savaičių gydymo stebėtas vidutinis pokytis buvo 10,3 µmol/l (kitimo sritis: nuo -36,3 µmol/l iki 55,7 µmol/l), palyginti su pradiniais rodmenimis. Tokie pokyčiai siejami su tuo, kad dolutegraviras slopina kreatinino nešiklius inkstų vamzdeliuose. Šie pokyčiai laikomi kliniškai nereikšmingais, nes jie nesusiję su glomerulų filtracijos greičio pokyčiais.

Kartu esanti hepatito B ar C infekcija
III fazės tyrimuose, kuriuose buvo vartojamas vienas dolutegraviras, galėjo dalyvauti pacientai, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, su sąlyga, kad pradiniai jų kepenų funkcijos biocheminių tyrimų rodmenys neviršytų viršutinės normos ribos (VNR) daugiau kaip 5 kartus. Bendrai saugumo duomenys pacientams, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, buvo panašūs į stebėtus pacientams, neužsikrėtusiems hepatito B arba C infekcija, nors AST ir ALT pakitimų dažnis buvo didesnis pacientų, kurie kartu buvo užsikrėtę hepatito B ir (arba) C infekcija, pogrupyje visose gydymo grupėse. Kepenų funkcijos biocheminių tyrimų rodmenų padidėjimas, atitinkantis imuninės sistemos reaktyvacijos sindromą, buvo stebėtas kai kuriems tiriamiesiems, kuriems pradedant gydymą dolutegraviru, kartu buvo hepatito B ir (arba) C infekcija, ypač tiems, kurie nutraukė gydymą vaistiniais preparatais nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

Metabolizmo parametrai
Antiretrovirusinio gydymo metu gali padidėti kraujo lipidų ir gliukozės koncentracijos (žr. 4.4 skyrių).

Osteonekrozė
Gauta pranešimų apie osteonekrozės atvejus, ypač pacientams, turintiems visuotinai pripažintų rizikos veiksnių, sergantiems išplitusia ŽIV liga arba ilgą laiką gydomiems KARG. Dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Imuninio atsako sindromas
ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradedant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukeliančių arba likusių sąlyginai patogeninių mikroorganizmų infekcijas. Be to, buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso (*Graves*) ligą ir autoimuninį hepatitą). Vis dėlto jų atsiradimo laikas buvo labai įvairus ir šie reiškiniai gali pasireikšti, praėjus daugeliui mėnesių po to, kai buvo pradėtas gydymas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Klinikinių Dovato tyrimų su vaikų populiacijos pacientais neatlikta. Sudėtyje esančios veikliosios medžiagos atskirai buvo tirtos tyrimuose su paaugliais (nuo 12 iki 17 metų).

Remiantis turimais ribotais atskiro dolutegraviro preparato ar atskiro lamivudino preparato vartojimo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais paaugliams (nuo 12 iki 17 metų) duomenimis, papildomo pobūdžio nepageidaujamų reakcijų, be jau stebėtų suaugusiųjų populiacijoje, nepastebėta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Specifinių simptomų ar požymių po ūmaus dolutegraviro ar lamivudino perdozavimo nepastebėta, išskyrus išvardytus nepageidaujamų reakcijų sąraše.

Specifinio Dovato perdozavimo gydymo nėra. Perdozavusiam vaistinio preparato pacientui turi būti skiriamas palaikomasis gydymas su tinkama stebėsena. Kadangi lamivudinas pasišalina dializės metu, perdozavimo gydymui gali būti skiriama nuolatinė hemodializė, nors tokių tyrimų neatlikta. Daug dolutegraviro prisijungia prie plazmos baltymų, todėl nesitikima, kad daug jo pasišalintų iš organizmo dializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antivirusiniai vaistiniai preparatai, kiti antivirusiniai vaistiniai preparatai ŽIV infekcijai gydyti, deriniai. ATC kodas – J05AR25

Veikimo mechanizmas

Dolutegraviras slopina ŽIV integrazę, prisijungdamas prie integrazės aktyvumo centro ir blokuodamas grandinės pernašos etapą retroviruso dezoksiribonukleinino rūgšties (DNR) integracijos proceso metu, kuris yra būtinas ŽIV replikacijos ciklui.

Lamivudinas verčiamas į aktyvų metabolitą 5'-trifosfatą (TF) (citidino analogas), kuris slopina ŽIV-1 ir ŽIV-2 atvirkštinę transkriptazę, monofosfato forma įsiterpdamas į viruso DNR grandinę, todėl grandinės transkripcija užbaigiama. Lamivudino trifosfato gimininingumas šeimininko ląstelių DNR polimerazėms yra žymiai mažesnis.

Farmakodinaminis poveikis

Antivirusinis aktyvumas ląstelių kultūroje
Nustatyta, kad dolutegraviras ir lamivudinas slopina laboratorinių ŽIV padermių ir klinikinių izoliatų replikaciją įvairių tipų ląstelėse, įskaitant transformuotų T ląstelių linijas, iš monocitų ar makrofagų išvestas linijas ir aktyvuotų periferinių kraujo vienbranduolių ląstelių (PKVL) bei monocitų ar makrofagų pirmines kultūras. Veikliosios medžiagos koncentracija, būdina, kad nuslopintų virusų replikaciją 50 % (IC_{50} – pusė didžiausios slopinamosios koncentracijos), skyrėsi, priklausomai nuo viruso ir šeimininko ląstelių tipo.

Dolutegraviro IC_{50} įvairioms laboratorinėms padermėms PKVL kultūroje buvo 0,5 nM, o MT-4 ląstelių kultūroje – 0,7-2 nM ribose. Panašios IC_{50} buvo nustatytos klinikiniams izoliatams be didelių skirtumų tarp potipių: vidutinis IC_{50} rodmuo 24 A, B, C, D, E, F ir G bei O grupės ŽIV-1 izoliatams buvo 0,2 nM (kitimo sritis: 0,02-2,14). Vidutinis IC_{50} rodmuo 3 ŽIV-2 izoliatams buvo 0,18 nM (kitimo sritis: 0,09-0,61).

Lamivudino IC_{50} medianos ir vidutinės IC_{50} prieš įvairias laboratorines ŽIV-1 padermes rodmenys kito nuo 0,007 iki 2,3 μM. Vidutinė lamivudino IC_{50} prieš laboratorines ŽIV-2 padermes (LAV2 ir EHO) kito nuo 0,16 iki 0,51 μM. Periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių kultūroje lamivudino IC_{50} prieš ŽIV-1 potipius (A-G) rodmenys kito nuo 0,001 iki 0,170 μM, prieš O grupės virusus – nuo 0,030 iki 0,160 μM, o prieš ŽIV-2 izoliatus – nuo 0,002 iki 0,120 μM.

ŽIV-1 izolatai (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; ir C ar CRF_AC potipių, n = 13), gauti iš 37 negydytų pacientų Afrikoje ir Azijoje mėginių, buvo jautrūs lamivudinui (IC_{50} pokytis kartais < 3,0). O grupės izoliatų, gautų iš pirmiau negydytų pacientų mėginių, kuriuose buvo tirtas lamivudino aktyvumas, jautrumas buvo labai didelis.

Poveikis žmogaus serume
Tyrimų su 100 % žmogaus serumu duomenimis, vidutinis dolutegraviro aktyvumo pokytis buvo 75 kartai, todėl atsižvelgiant į baltymą koreguotasis IC_{90} rodmuo yra 0,064 µg/ml. Gydomųjų dozių ribose lamivudinui būdinga linijinė farmakokinetika ir mažas prisijungimas prie plazmos baltymų (mažiau kaip 36 %).

Atsparumas

Dovato yra skiriamas, kai nėra įrodyto arba įtariamo atsparumo integrazių inhibitorių grupės vaistams ir lamivudinui (žr. 4.1 skyrių). Informaciją apie atsparumą *in vitro* ir kryžminį atsparumą kitiems integrazių ar NATI grupės vaistiniams preparatams, žr. dolutegraviro ir lamivudino PCS.

Nei vienam iš dvylikos gydymo dolutegraviro kartu su lamivudinu grupės tiriamųjų ir nei vienam iš devynių gydymo dolutegraviru kartu su tenofoviro dizoproksilio / emtricitabino pastovių dozių derinio grupės tiriamųjų, kurie 144-ąją *GEMINI-1* (204861) ir *GEMINI-2* (205543) tyrimų savaitę atitiko virusologinio atkryčio kriterijus, nebuvo gydymo sukelto atsparumo integrazės inhibitorių ar NATI grupės vaistiniams preparatams.

Atsižvelgiant į pirmiau negydytų pacientų, kurie IIb fazės ir III fazės tyrimų metu buvo gydyti dolutegraviru + 2 NATI, duomenis, nepastebėta, kad būtų atsiradęs atsparumas integrazės inhibitorių ar NATI grupės vaistiniams preparatams (n = 1 118, stebėjimas 48-96 savaites).

Poveikis elektrokardiogramai

Jokio svarbaus dolutegraviro poveikio QTc intervalui vartojant dozes, kurios buvo maždaug tris kartus didesnės už gydomąsias, nepastebėta. Panašaus tyrimo su lamivudinu neatlikta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydyti tiriamieji

Dovato veiksmingumas pagrįstas 2 vienodo plano 148 savaičių, III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, keliuose centruose atliktų, lygiagrečių grupių, ne blogesnio vaistinio preparato įrodymo, kontroliuojamųjų *GEMINI-1* (204861) ir *GEMINI-2* (205543) tyrimų duomenimis. Šių tyrimų metu gydymas buvo skirtas iš viso 1 433 ŽIV-1 užsikrėtusiems, pirmiau antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais negydytiems tiriamiesiems. Į tyrimus buvo įtraukti pacientai, kurių ŽIV-1 RNR atrankos metu buvo nuo 1 000 kopijų/ml iki ≤ 500 000 kopijų/ml. Tiriamiesiems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas gydymas pagal vieną iš dviejų planų: 50 mg dolutegraviro kartu su 300 mg lamivudino vieną kartą per parą arba 50 mg dolutegraviro kartu su 245/200 mg tenofoviro dizoproksilio / emtricitabino vieną kartą per parą. Abiejų tyrimų pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo pacientų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje 48-ąją savaitę buvo < 50 kopijų/ml, dalis (momentinio duomenų surinkimo algoritmas ITT-E populiacijoje). Dvigubai koduotas gydymas buvo tęstas iki 96-os savaitės, vėliau – tęsiamas vartojimas atviru būdu iki 148-os savaitės.

Pradedant tyrimą, remiantis apibendrinta visų duomenų analize, tiriamųjų amžiaus mediana buvo 33 metai, 15 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties, 69 % – baltųjų rasės, 9 % buvo diagnozuota 3 stadija pagal *CDC* (angl. *the Centers for Disease Control and Prevention* – ligų kontrolės ir prevencijos centrai) klasifikaciją (*AIDS* – angl. *the acquired immune deficiency syndrome* – įgytas imunodeficito sindromas), 20 % ŽIV-1 RNR buvo > 100 000 kopijų/ml ir 8 % CD4+ ląstelių kiekis buvo mažesnis kaip 200 ląstelių/mm^3. Šios savybės abiejuose tyrimuose ir grupėse buvo panašios.

Remiantis pirmine 48-osios savaitės duomenų analize, gydymas dolutegraviru kartu su lamivudinu *GEMINI-1* ir *GEMINI-2* tyrimų metu buvo ne blogesnis, palyginti su gydymu dolutegraviru kartu su tenofoviro dizoproksilio / emtricitabino pastovių dozių deriniu. Tai pagrįsta apibendrintų visų duomenų analize, žr. 3 lentelę.

3 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo virusologinės baigtys 48-ąją *GEMINI* tyrimų savaitę (momentinio duomenų surinkimo algoritmas)

	Apibendrinti *GEMINI-1* ir *GEMINI-2* duomenys*	
	DTG + 3TC N=716	**DTG + TDF/FTC N=717**
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	91 %	93 %
Skirtumas tarp gydymo būdų† (95 % pasikliautinieji intervalai)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Nėra virusologinio atsako	3 %	2 %
Priežastys		
Duomenys per laikotarpį yra ir ≥ 50 kopijų/ml	1 %	< 1%
Pasitraukė dėl nepakankamo veiksmingumo	< 1%	< 1%
Pasitraukė dėl kitų priežasčių ir ≥ 50 kopijų/ml	< 1%	< 1%
ARG pakeitimas	< 1%	< 1%
Nėra virusologinių duomenų 48-ąją savaitę	6 %	5 %
Priežastys		
Pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties	1 %	2 %
Pasitraukė iš tyrimo dėl kitų priežasčių	4 %	3 %
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	< 1 %	0 %
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml pagal pradinius lydinčiuosius kintamuosius		
	n/N (%)	n/N (%)
Pradinė viremija plazmoje (kopijos/ml)		
≤ 100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
> 100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm^3)		
≤ 200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
> 200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
ŽIV-1 potipiai		
B	424 / 467 (91 %)	452 / 488 (93 %)
A	84 / 86 (98 %)	74 / 78 (95 %)
Kiti	147 / 163 (90 %)	143 / 151 (95 %)
Lytis		
Vyriška	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Moteriška	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
Rasė		
Baltųjų	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afroamerikiečiai/afrikiečiai/kiti	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

* Šie apibendrintos analizės duomenys atitinka duomenis atskirų veikliųjų medžiagų tyrimų, kuriuose buvo pasiekta pagrindinė vertinamoji baigtis (tiriamųjų, kurių plazmoje ŽIV-1 RNR 48-ąją savaitę yra < 50 kopijų/ml, dalies skirtumas, remiantis duomenimis, gautais naudojant momentinio duomenų surinkimo algoritmą, palyginant gydymą dolutegraviru kartu su lamivudinu su gydymu dolutegraviru kartu su tenofoviro dizoproksilio / emtricitabino pastovių dozių deriniu). Koreguotasis skirtumas buvo -2,6 (95 % PI: -6,7; 1,5), *GEMINI-1* tyrimo duomenimis, ir -0,7 (95 % PI: -4,3; 2,9), *GEMINI-2* tyrimo duomenimis, kai prieš tyrimą numatyta 10 % ne blogesnio gydymo būdo riba.

† Atsižvelgiant į sluoksniuotosios analizės Cochran–Mantel–Haenszel (CMH) kriterijų, pritaikyta šiems pagrindiniams duomenų sluoksniavimo faktoriams: ŽIV-1 RNR plazmoje (≤ 100 000 kopijų/ml, palyginti su > 100 000 kopijų/ml) ir CD4+ ląstelių kiekis

(≤ 200 ląstelių/mm^3, palyginti su > 200 ląstelių/mm^3). Apibendrintos analizės duomenys dar buvo sluoksniuojami pagal tyrimą. Įvertinta, naudojant 10 % ne blogesnio gydymo būdo ribą.
N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje gydymo grupėje.

Remiantis *GEMINI* tyrimų 96-osios ir 144-osios savaičių duomenimis, tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR buvo mažiau kaip 50 kopijų/ml (momentiniai duomenys), dalies koreguoto gydymo skirtumo 95 % pasikliautinojo intervalo apatinė riba buvo didesnė už ne blogesnio vaistinio preparato -10 % ribą, remiantis ir atskirų tyrimų, ir sujungtų duomenų analize (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. *GEMINI* tyrimo atsitiktinių imčių gydymo virusologinės baigtys 96-ąją ir 144-ąją savaitėmis (momentinio duomenų surinkimo algoritmas)

	***GEMINI-1* ir *GEMINI-2* sujungti duomenys ***			
	DTG + 3TC N = 716	**DTG + TDF/FTC N = 717**	**DTG + 3TC N = 716**	**DTG + TDF/FTC N = 717**
	96 savaitė		144 savaitė	
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Skirtumas tarp gydymo būdų † (95 % pasikliautinieji intervalai)	-3,4 % (-6,7, 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Nėra virusologinio atsako	3 %	2 %	3 %	3 %
Priežastys				
Duomenys per laikotarpį, ≥ 50 kopijų/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Pasitraukė dėl nepakankamo veiksmingumo	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Pasitraukė dėl kitų priežasčių, ≥ 50 kopijų/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
ARG pakeitimas	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Nėra virusologinių duomenų 96 / 144 savaičių laikotarpiu	11 %	9 %	15 %	14 %
Priežastys				
Pasitraukė iš tyrimo dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties	3 %	3 %	4 %	4 %
Pasitraukė iš tyrimo dėl kitų priežasčių	8 %	5 %	11 %	9 %
Neatvyko į tolesnio stebėjimo apsilankymą	3 %	1 %	3 %	3 %
Atšaukė sutikimą	3 %	2 %	4 %	3 %
Protokolo nukrypimai	1 %	1 %	2 %	1 %
Gydytojo sprendimas	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

* Apibendrintos analizės duomenys atitinka atskirų tyrimų duomenis.

† Remiantis Cochran–Mantel–Haenszel stratifikuotos analizės duomenimis, koreguojant pagal išvardytus pradinius stratifikacijos veiksnius: ŽIV-1 RNR plazmoje (≤ 100 000 kopijų/ml, palyginti su > 100 000 kopijų/ml) ir CD4+ ląstelių kiekis (≤ 200 ląstelių/mm^3, palyginti su > 200 ląstelių /mm^3). Sujungti duomenys taip pat buvo analizuojami stratifikuojant pagal tyrimą. Duomenys įvertinti atsižvelgiant į 10 % ne blogesnio vaistinio preparato ribą.
N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje gydymo grupėje.

Vidutinis CD4+ T ląstelių kiekio padidėjimas iki 144-osios savaitės buvo 302 ląstelės/mm^3 gydymo dolutegraviru kartu su lamivudinu grupėje ir 300 ląstelių/mm^3 gydymo dolutegraviru kartu su tenofoviru / emtricitabinu grupėje.

Tiriamieji, kurių viremija nuslopinta

Dolutegraviro / lamivudino idealusis veiksmingumas pacientams, kurių viremija yra nuslopinta, buvo patvirtintas atviru būdu atlikto atsitiktinių imčių tyrimo (*TANGO* [204862]) duomenimis. Tyrimų metu

buvo gydytas iš viso 741 ŽIV-1 užsikrėtęs suaugęs tiriamasis, nepasireiškiant jokiam atsparumui NATI ar integrazės inhibitorių (INSTI) klasės vaistiniams preparatams, gydant pagal pastovų slopinamąjį pagrindinį gydymo planą, kurio pagrindas – tenofoviro alafenamidas (TBR). Tiriamieji buvo atsitiktiniu būdu santykiu 1:1 suskirstyti į grupes, kuriose buvo arba paskirta vartoti dolutegraviro / lamivudino pastovių dozių derinį, arba tęsiamas gydymas TBR iki 200 savaičių. Atsitiktinės atrankos metu tiriamieji buvo grupuojami pagal pradedant tyrimą vartotų pagrindinių vaistinių preparatų klases (proteazės inhibitorius [PI], INSTI arba nenukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius [NNATI]). Svarbiausioji vertinamoji baigtis buvo tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR plazmoje ≥ 50 kopijų/ml (virusologinio atsako nebuvimas) dalis 48-ąją savaitę *FDA* momentinio duomenų surinkimo metu (koreguojama, atsižvelgiant į grupavimo atsitiktinės atrankos metu veiksnius).

Prieš pradedant tyrimą, tiriamųjų amžiaus mediana buvo 39 metai, 8 % tiriamųjų buvo moteriškos lyties ir 21 % ne baltųjų rasės, 5 % tiriamųjų buvo diagnozuota C klasė pagal *CDC* (*AIDS*) ir 98% tiriamųjų CD4+ ląstelių kiekis prieš pradedant tyrimą buvo ≥ 200 ląstelių/mm^3. Šios savybės gydymo grupėse buvo panašios. ARG trukmės mediana buvo maždaug 3 metai iki pirmosios tyrimo dienos. Maždaug 80 % tiriamųjų prieš pradedant tyrimą buvo gydyti pagal INSTI TBR pagrįstą planą (daugiausia elvitegraviru/c).

Remiantis pirmine 48-osios savaitės duomenų analize, gydymas dolutegraviru / lamivudinu buvo ne blogesnis už gydymą TBR, antivirusinio gydymo nepakankamumas (ŽIV-1 RNR ≥ 50 kopijų/ml ar didesnė) pasireiškė mažiau kaip 1 % tiriamųjų abiejose grupėse (5 lentelė).

5 lentelė. Atsitiktiniu būdu paskirto gydymo virusologinės baigtys *TANGO* tyrimo 48-ąją savaitę (momentinio duomenų surinkimo algoritmas)

	DTG/3TC N=369	**TBR N=372**
ŽIV-1 RNR < 50 kopijų/ml*	93 %	93 %
Virusologinio atsako nebuvimas (≥ 50 kopijų/ml)**	< 1 %	< 1 %
Skirtumas tarp gydymo būdų† (95 % pasikliautinieji intervalai)	-0,3 (-1,2, 0,7)	
Virusologinio atsako nebuvimo priežastys:		
Duomenys per laikotarpį yra ir ≥ 50 kopijų/ml	0 %	0 %
Gydymo nutraukimas dėl nepakankamo veiksmingumo	0 %	< 1 %
Gydymo nutraukimas dėl kitų priežasčių ir ≥ 50 kopijų/ml	< 1 %	0 %
ARG pakeitimas	0 %	0 %
Nėra virusologinių duomenų per 48 savaičių laikotarpį	7 %	6 %
Priežastys		
Nutraukė dalyvavimą tyrime dėl nepageidaujamo reiškinio ar mirties	3 %	< 1 %
Nutraukė dalyvavimą tyrime dėl kitų priežasčių	3 %	6 %
Trūksta duomenų per laikotarpį, bet dalyvauja tyrime	0 %	< 1 %

* Atsižvelgiant į 8 % ne blogesnio vaistinio preparato ribą, antrinės analizės duomenimis, 48-ąją savaitę DTG/3TC yra ne blogesnis už TBR (tiriamųjų, kuriems buvo pasiekta < 50 kopijų/ml ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje, dalis).
** Atsižvelgiant į 4 % ne blogesnio vaistinio preparato ribą, pirminės analizės duomenimis, 48-ąją savaitę DTG/3TC yra ne blogesnis už TBR (tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje yra ≥ 50 kopijų/ml, dalis).
† Atsižvelgiant į sluoksniuotosios analizės duomenis, koreguota pagal pradinę trečiojo vaistinio preparato klasę (PI, NNATI, INSTI).
N = tiriamųjų skaičius kiekvienoje gydymo grupėje; TBR = tenofoviro alafenamidu pagrįstas gydymo planas.

Gydymo baigtys 48-ąją savaitę buvo panašios visose gydymo grupėse pagal grupavimo veiksnius, pradinę trečiojo vaistinio preparato klasę ir pogrupiuose pagal amžių, lytį, rasę, CD4+ ląstelių kiekį prieš pradedant tyrimą, ŽIV ligos stadiją pagal *CDC* ir šalį. Tiriamųjų, kurių gydymas buvo pakeistas į dolutegravirą / lamivudiną, CD4+ ląstelių kiekio pokyčio 48-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, mediana buvo 22,5 ląstelės/mm^3, o tiriamųjų, kurie ir toliau buvo gydyti TBR,– 11,0 ląstelių/mm^3.

TANGO tyrimo 96-ąją savaitę tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracijos buvo 50 kopijų/ml ar didesnės, dalis dolutegraviro / lamivudino ir TBR grupėse (momentinis duomenų surinkimas) sudarė atitinkamai 0,3 % ir 1,1 %. Atsižvelgiant į ne blogesnio vaistinio preparato 4 % ribą, gydymas dolutegraviru / lamivudinu ir toliau buvo ne blogesnis už gydymą TBR, nes atsižvelgiant į koreguotą skirtumą tarp gydymo būdų (-2,0 %; 0,4 %), 95 % PI viršutinė riba *ITT E* populiacijoje buvo mažesnė kaip 4 %.

CD4+ ląstelių kiekio pokyčio 96-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, mediana dolutegraviro / lamivudino grupėje buvo 61 ląstelė/mm^3, o TBR grupėje – 45 ląstelės/mm^3.

Tiriamųjų, kurių ŽIV-1 RNR koncentracija buvo 50 kopijų/ml ir didesnė (momentinis duomenų surinkimas), 144-ąją savaitę dalis gydymo dolutegraviru / lamivudinu ir TBR grupėse sudarė atitinkamai 0,3 % ir 1,3 %. Atsižvelgiant į ne blogesnio vaistinio preparato 4 % ribą, gydymas dolutegraviru / lamivudinu ir toliau buvo ne blogesnis už gydymą TBR, nes atsižvelgiant į koreguotą skirtumą tarp gydymo būdų (-2,4 %; 0,2 %), 95 % PI viršutinė riba *ITT E* populiacijoje buvo mažesnė kaip 4 %.

CD4+ ląstelių kiekio pokyčio 144-ąją savaitę, palyginti su pradiniu rodmeniu, mediana dolutegraviro / lamivudino grupėje buvo 36 ląstelės/mm^3, o TBR grupėje – 35 ląstelės/mm^3.

Vaikų populiacija
Dovato arba dolutegraviro ir lamivudino derinio (vartojamų kartu atskirų preparatų) veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvautų vaikai ar paaugliai, neatlikta.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ŽIV infekcijos gydymo Dovato tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Atsižvelgiant į dolutegraviro C_{max}, nevalgius išgėrus Dovato, palyginti su 50 mg dolutegraviro, vartojamo kartu su 300 mg lamivudinu, buvo pasiektas biologinis ekvivalentiškumas. Vartojant Dovato, dolutegraviro AUC_{0-t} buvo 16 % didesnė nei išgėrus 50 mg dolutegraviro kartu su 300 mg lamivudino. Toks padidėjimas nelaikomas kliniškai reikšmingu.

Vartojant nevalgius, buvo pasiektas biologinis ekvivalentiškumas atsižvelgiant į lamivudino *AUC*, palyginus Dovato su 300 mg lamivudino, vartojamo kartu su 50 mg dolutegraviro. Lamivudino C_{max}

vartojant Dovato buvo 32 % didesnis nei 300 mg lamivudino, vartojamo kartu su 50 mg dolutegraviro. Didesnė lamivudino C_{max} nelaikoma kliniškai reikšminga.

Absorbcija

Išgerti dolutegraviras ir lamivudinas yra greitai absorbuojami. Dolutegraviro absoliutusis biologinis įsisavinamumas nenustatytas. Išgerto lamivudino absoliutusis biologinis įsisavinamumas suaugusiųjų organizme yra maždaug 80-85 %. Išgėrus Dovato nevalgius, laikotarpio, per kurį pasiekiama didžiausia dolutegraviro koncentracija plazmoje (t_{max}), mediana yra 2,5 valandos, o lamivudino – 1,0 valanda.

Dolutegraviro ekspozicija sveikų tiriamųjų ir ŽIV-1 užsikrėtusių tiriamųjų organizme dažniausiai buvo panaši. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusių tiriamųjų farmakokinetikos parametrai (geometrinis vidurkis [%CV]) geriant po 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo tokie: $AUC_{(0-24)}$ = 53,6 (27) µg·val./ml, C_{max} = 3,67 (20) µg/ml, C_{min} = 1,11 (46) µg/ml. Septynias dienas vieną kartą per parą geriant kartotines 300 mg lamivudino dozes, C_{max} vidurkis (*CV*) pusiausvyros apykaitos sąlygomis buvo 2,04 µg/ml (26 %), o vidutinė (*CV*) $AUC_{(0-24)}$ buvo 8,87 µg·val./ml (21 %).

Išgėrus vieną Dovato tabletę kartu su labai riebiu maistu, dolutegraviro $AUC_{(0-\infty)}$ ir C_{max} padidėjo atitinkamai 33 % ir 21 %, o lamivudino C_{max} sumažėjo 30 %, palyginti su rodmenimis, kurie buvo nustatyti vartojant vaistinį preparatą nevalgius. Vartojant kartu su labai riebiu maistu, lamivudino $AUC_{(0-\infty)}$ nepakito. Tokie pokyčiai nėra kliniškai reikšmingi. Dovato galima vartoti valgant ir be maisto.

Pasiskirstymas

Tariamasis dolutegraviro pasiskirstymo tūris (*Vd/F*) yra 17-20 l. tyrimai su į veną leidžiamu lamivudinu atskleidė, kad jo vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris yra 1,3 l/kg.

Remiantis tyrimų *in vitro* duomenimis, daug dolutegraviro prisijungia prie žmogaus plazmos baltymų (> 99 %). Dolutegraviro prisijungimas prie plazmos baltymų nepriklauso nuo dolutegraviro koncentracijos. Su vaistiniu preparatu susijusių radioaktyvių medžiagų koncentracijų visame kraujyje ir plazmoje santykis yra vidutiniškai nuo 0,441 iki 0,535. Tai rodo minimalų radioaktyvumo ryšį su kraujo ląstelių komponentais. Neprisijungusio dolutegraviro frakcija plazmoje padidėjo, esant mažoms albumino koncentracijoms serume (< 35 g/l) (pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas). Vartojant gydomąsias dozes, lamivudino farmakokinetika yra linijinė ir *in vitro* tik mažas kiekis prisijungia prie plazmos baltymų (< 16 %-36 % prie serumo albuminų).

Dolutegraviras ir lamivudinas patenka į smegenų skystį. Gydant pagal pastovų gydymo dolutegraviru kartu su abakaviru / lamivudinu planą 13 pirmiau negydytų tiriamųjų, vidutinė dolutegraviro koncentracija smegenų skystyje buvo 18 ng/ml (panaši į neprisijungusios frakcijos plazmoje ir didesnė už IC_{50}). Lamivudino koncentracijų smegenų skystyje ir serume vidutinis santykis praėjus 2-4 valandoms po vaistinio preparato išgėrimo buvo maždaug 12 %. Tikslus lamivudino kiekis, prasiskverbiantis į CNS, ir jo ryšys su kokiu nors klinikiniu veiksmingumu nežinomas.

Dolutegraviras patenka į moterų ir vyrų lytinius takus. *AUC* gimdos kaklelio ir makšties skysčiuose, gimdos kaklelio audiniuose ir makšties audinyje sudarė 6-10 % ekspozicijos plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis. *AUC* spermoje sudarė atitinkamai 7 % ir 17 % ekspozicijos tiesiosios žarnos audiniuose ir plazmoje pusiausvyros apykaitos sąlygomis.

Biotransformacija

Daugiausia dolutegraviro metabolizmą veikia UGT1A1 ir nedaug CYP3A (9,7 % visos suvartotos dozės, remiantis su žmonėmis atlikto masių pusiausvyros tyrimo duomenimis). Dolutegraviras yra vyraujantis plazmoje cirkuliuojantis junginys. Per inkstus eliminuojama nedaug nepakitusios

veikliosios medžiagos (< 1 % dozės). Penkiasdešimt trys procentai visos išgertos dozės yra pašalinama nepakitusios medžiagos pavidalu su išmatomis. Nežinoma, visą ar dalį šio kiekio sudaro neabsorbuota veiklioji medžiaga ar konjugatai su gliukuronidais, išsiskyrę su tulžimi, kurie gali suirti iki pradinės medžiagos žarnų spindyje. Trisdešimt du procentai visos išgertos dozės yra pašalinama su šlapimu dolutegraviro gliukuronidų (18,9 % visos dozės), N-dealkilinto metabolito (3,6 % visos dozės) ir metabolito, kuris susiformuoja benzilo anglies oksidacijos būdu (3,0 % visos dozės), pavidalais.

Maža dalis lamivudino eliminuojama metabolizmo būdu. Daugiausia lamivudino iš organizmo pašalinama nepakitusio lamivudino ekskrecijos per inkstus būdu. Su metabolizmu susijusios vaistų sąveikos su lamivudinu tikimybė yra maža, nes kepenyse jo metabolizuojamas mažas jo kiekis (5-10 %).

Vaistų sąveika

Tyrimų *in vitro* duomenimis, nustatyta, kad dolutegraviras tiesiogiai neslopina arba silpnai slopina (IC_{50} > 50 μM) citochromo P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ar UGT2B7 fermentus arba P-gp, *BCRP*, *BSEP*, *OATP* (angl. *the organic anion transporting polypeptide* – organinių anijonų pernašos polipeptidas) *1B1*, *OATP1B3*, *OCT1*, *MATE2-K*, *MRP2* (angl. *the multidrug resistance-associated protein* – su atsparumu įvairiems vaistams susijęs baltymas) ar *MRP4* nešiklius. Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nesužadino CYP1A2, CYP2B6 ar CYP3A4. Atsižvelgiant į šiuos duomenis, nesitikima, kad dolutegraviras paveiktų vaistinių preparatų, kurie yra pagrindinių fermentų ar nešiklių substratai, farmakokinetines savybes (žr. 4.5 skyrių).

Tyrimų *in vitro* duomenimis, dolutegraviras nėra žmogaus *OATP1B1*, *OATP1B3* ar *OCT1* substratas.

Tyrimų *in vitro* duomenimis, lamivudinas neslopino ir nesužadino CYP fermentų (pavyzdžiui, CYP3A4, CYP2C9 ar CYP2D6) ir neslopino arba silpnai slopino *OATP1B1*, *OAT1B3*, *OCT3*, *BCRP*, P-gp, *MATE1* ar *MATE2-K*. Todėl nesitikima, kad lamivudinas paveiktų vaistinių preparatų, kurie yra šių fermentų ar nešiklių substratai, koncentracijas plazmoje.

Lamivudino metabolizmas veikiant CYP fermentams nėra reikšmingas.

Eliminacija

Dolutegraviro galutinės pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 14 valandų. Remiantis farmakokinetikos duomenų populiacijoje analize, tariamasis išgerto vaisto klirensas (*CL/F*) iš ŽIV užsikrėtusio žmogaus organizmo yra maždaug 1 l/val.

Nustatyta, kad lamivudino pusinės eliminacijos periodas trunka 18-19 valandų. Pacientams vartojant 300 mg lamivudino dozę vieną kartą per parą, lamivudino-TP galutinės pusinės eliminacijos periodas ląstelėje buvo 16-19 valandų. Vidutinis lamivudino sisteminis klirensas yra maždaug 0,32 l/val./kg, vyraujant klirensui per inkstus (> 70 %) per organinių katijonų nešiklių sistemą. Tyrimai su pacientais, kurių inkstų funkcija yra sutrikusi, parodė, kad inkstų funkcijos sutrikimas veikia lamivudino eliminaciją. Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 30 ml/min., dozę reikia mažinti (žr. 4.2 skyrių).

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Atsitiktinių imčių, dozės ribų nustatymo tyrimo, kurio metu ŽIV-1 užsikrėtusiems tiriamiesiems buvo skirta monoterapija dolutegraviru (ING111521), buvo nustatytas greitas nuo dozės priklausomas antivirusinis aktyvumas: vartojant 50 mg dozę, 11-ą parą ŽIV-1 RNR sumažėjimas vidutiniškai 2,5 log_{10}. Toks antivirusinis atsakas 50 mg grupėje išsilaikė 3-4 paras po paskutiniosios dozės.

Ypatingų populiacijų pacientai

Vaikai
Tiriant dolutegraviro farmakokinetines savybes 10 antiretrovirusiniais vaistais gydytų ŽIV-1 užsikrėtusių paauglių organizme (nuo 12 iki 17 metų) buvo nustatyta, kad vartojant 50 mg dolutegraviro dozę vieną kartą per parą, dolutegraviro ekspozicija buvo panaši į nustatytą suaugusiesiems, vartojantiems 50 mg dolutegraviro vieną kartą per parą.

Yra nedaug duomenų apie paauglius, vartojančius 300 mg lamivudino paros dozę. Farmakokinetikos parametrų rodmenys yra panašūs į suaugusiųjų.

Senyvi pacientai
Dolutegraviro farmakokinetinių savybių populiacijoje analizė, kuriai buvo naudoti ŽIV-1 užsikrėtusių suaugusiųjų duomenys, atskleidė, kad amžius nedaro kliniškai reikšmingo poveikio dolutegraviro ekspozicijai.

Dolutegraviro ir lamivudino farmakokinetikos vyresnių kaip 65 metų tiriamųjų organizme duomenų yra nedaug.

Inkstų funkcijos sutrikimas
Farmakokinetikos duomenys buvo gauti atskirai vartojant dolutegravirą ar lamivudiną.

Nepakitusios veikliosios medžiagos klirensas per inkstus sudaro mažą dalį dolutegraviro eliminacijos. Dolutegraviro farmakokinetinių savybių tyrimas buvo atliktas su tiriamaisiais, kuriems pasireiškė sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KL_{kr} <30 ml/min.). Kliniškai reikšmingų farmakokinetikos skirtumų tarp tiriamųjų, kuriems pasireiškia sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (KLkr < 30 ml/min.), ir atitinkamų sveikų tiriamųjų nepastebėta. Dolutegraviro tyrimų su pacientais, kuriems atliekamos dializės, neatlikta, bet ekspozicijos skirtumų nesitikima.

Su lamivudinu atlikti tyrimai atskleidė, kad dėl klirenso iš pacientų, kuriems pasireiškia inkstų funkcijos sutrikimas, organizmo sumažėjimo padidėja koncentracijos plazmoje (*AUC*).

Remiantis duomenimis apie lamivudiną, pacientams, kurių kreatinino klirensas yra mažesnis kaip 30 ml/min., Dovato vartoti nerekomenduojama.

Kepenų funkcijos sutrikimas
Farmakokinetikos duomenys buvo gauti atskirai vartojant dolutegravirą ar lamivudiną.

Daugiausia dolutegraviro yra metabolizuojama ir eliminuojama per kepenis. Aštuoni tiriamieji, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (B klasės pagal Child-Pugh), ir 8 atitinkami sveiki suaugę kontrolinės grupės tiriamieji suvartojo vieną 50 mg dolutegraviro dozę. Bendroji dolutegraviro koncentracija plazmoje buvo panaši, bet buvo nustatytas neprisijungusio dolutegraviro ekspozicijos padidėjimas 1,5-2 kartais organizme tiriamųjų, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, palyginti su sveikais kontrolinės grupės tiriamaisiais. Manoma, kad dozavimo keisti pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nebūtina. Sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo poveikis dolutegraviro farmakokinetikai netirtas.

Duomenys, gauti tiriant pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, rodo, kad lamivudino farmakokinetinės savybės dėl kepenų funkcijos sutrikimo reikšmingai nepakinta.

Vaistinių preparatų metabolizmą veikiančių fermentų polimorfizmas
Duomenų, kad dažnai pasitaikantis vaistinių preparatų metabolizmą veikiančių fermentų polimorfizmas kliniškai reikšmingu mastu paveiktų dolutegraviro farmakokinetines savybes, nėra. Remiantis duomenų, kurie buvo gauti iš farmakogenomikos mėginių, surinktų klinikiniuose tyrimuose

su sveikais asmenimis, metaanalize, klirensas iš UGT1A1 genotipą turinčių tiriamųjų (n = 7), kurių organizme dolutegraviro metabolizmas yra silpnas, organizmo buvo 32 % mažesnis, o *AUC* 46 % didesnis, palyginti su tiriamaisiais, kurių genotipas yra susijęs su normaliu metabolizmu, veikiant UGT1A1 (n = 41).

Lytis
Remiantis apibendrintais FK populiacijoje klininių tyrimų duomenimis, gautais dolutegravirą ar lamivudiną vartojant kartu su kitais ARV suaugusiesiems, kliniškai reikšmingo lyties poveikio dolutegraviro ar lamivudino ekspozicijai nepastebėta. Duomenų, kad atsižvelgiant į lyties poveikį FK parametrams reikėtų koreguoti dolutegraviro ar lamivudino dozę, nėra.

Rasė
Remiantis apibendrintais FK populiacijoje klininių tyrimų duomenimis, gautais dolutegravirą vartojant kartu su kitais ARV suaugusiesiems, kliniškai reikšmingo rasės poveikio dolutegraviro ekspozicijai nepastebėta. Nustatyta, kad dolutegraviro farmakokinetinės savybės vienkartinę dozę išgėrusių tiriamųjų japonų organizme buvo panašios į stebėtas tiriamųjų vakariečių (JAV). Duomenų, kad atsižvelgiant į rasės poveikį FK parametrams reikėtų koreguoti dolutegraviro ar lamivudino dozę, nėra.

Kartu esanti hepatito B ar C infekcija
Farmakokinetikos populiacijoje analizė parodė, kad kartu esanti hepatito C virusų infekcija kliniškai reikšmingai neveikia dolutegraviro ekspozicijos. Farmakokinetikos duomenų apie tiriamuosius, kuriems kartu yra hepatito B infekcija, yra nedaug (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Duomenų apie dolutegraviro ir lamivudino derinio poveikį gyvūnams nėra.

Kancerogenezė ir mutagenezė

Dolutegraviras nesukėlė mutageninio ar klastogeninio poveikio tyrimuose su bakterijomis ir žinduolių ląstelių kultūromis *in vitro* bei mikrobranduolių tyrimuose *in vivo* su graužikais.

Lamivudinas nesukėlė mutageninio poveikio tyrimuose su bakterijomis, bet kaip ir kiti nukleozidų analogai, slopino DNR replikaciją žinduolių mėginiuose *in vitro*, pavyzdžiui, pelių limfomos mėginyje. Dviejų tyrimų su žiurkių mikrobranduoliais *in vivo* duomenimis, lamivudinas tokio poveikio nesukėlė. Tyrimų *in vivo* metu lamivudino genonotoksinio poveikio nenustatyta.

Dolutegraviro ir lamivudino derinio kancerogeninis potencialas netirtas. Dolutegraviras nesukėlė kancerogeninio poveikio pelėms ir žiurkėms ilgalaikių tyrimų metu. Remiantis ilgalaikio vartojimo sugirdant kancerogeninio poveikio tyrimų su žiurkėmis ir pelėmis duomenimis, lamivudinas nesukėlė jokio kancerogeninio poveikio.

Toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai

Remiantis toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais duomenimis, dolutegraviras ir lamivudinas prasiskverbė per placentą.

Besiveisiančioms žiurkėms sugirdžius iki 1 000 mg/kg dolutegraviro paros dozes nuo 6 iki 17 veisimosi laikotarpio paros, toksinio poveikio motininei patelei, vystymuisi ar teratogeninio poveikio nebuvo (ekspozicija 37,2 karto didesnė už ekspoziciją žmogaus, vartojančio gydomąją 50 mg dozę, organizme, atsižvelgiant į *AUC* po vienkartinės, be maisto pavartotos dozės). Vaikingoms triušių patelėms sugirdžius iki 1 000 mg/kg dolutegraviro paros dozes nuo 6 iki 18 veisimosi laikotarpio paros, toksinio poveikio vystymuisi ar teratogeninio poveikio nebuvo (ekspozicija prilygsta 0,55 ekspozicijos žmogaus, vartojančio gydomąją 50 mg dozę, organizme, atsižvelgiant į *AUC* po vienkartinės, be maisto pavartotos dozės). Remiantis tyrimų su triušiais duomenimis, toksinis poveikis motininei patelei (sumažėjęs maisto suvartojimas, mažai arba nėra išmatų ar šlapimo, kūno masės

prieaugio sumažėjimas) pasireiškė vartojant 1 000 mg/kg dozę (ekspozicija prilygsta 0,55 ekspozicijos žmogaus, vartojančio gydomąją 50 mg dozę, organizme, atsižvelgiant į *AUC* po vienkartinės, be maisto pavartotos dozės).

Lamivudinas nesukėlė teratogeninio poveikio tirtų rūšių gyvūnams, bet yra ankstyvos triušių embrionų žūties požymių esant santykinai mažoms sisteminėms ekspozicijoms, kurios yra panašios į tas, kurios pasiekiamos žmogaus organizme. Panašaus poveikio žiurkėms nepastebėta net esant labai didelėms sisteminėms ekspozicijoms.

Vaisingumo tyrimai su žiurkėmis rodo, kad dolutegraviras ar lamivudinas nesukelia poveikio patinų ir patelių vislumui.

Kartotinių dozių toksiškumas

Ilgalaikio kasdieninio gydymo didelėmis dolutegraviro dozėmis poveikis buvo įvertintas kartotinių girdomų dozių toksinio poveikio tyrimo su žiurkėmis (iki 26 savaičių) ir beždžionėmis (iki 38 savaičių) metu. Pagrindinis dolutegraviro poveikis buvo netoleravimas virškinimo trakte ar dirginimas žiurkėmis ir beždžionėmis vartojant dozes, kurias vartojant, sisteminė ekspozicija yra atitinkamai maždaug 28,5 ir 1,1 kartų didesnė už ekspoziciją gydomąją 50 mg dozę vartojančio žmogaus organizme, atsižvelgiant į *AUC* po vienkartinės, be maisto pavartotos dozės. Kadangi manoma, kad netoleravimas virškinimo trakte (VT) pasireiškia dėl lokalaus vartojamos veikliosios medžiagos poveikio, rodmenys mg/kg ar mg/m^2 tinkamai parodo, ar saugumas yra didesnis už toksiškumą. Netoleravimas VT beždžionėms pasireiškė vartojant 30 kartų didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/kg žmogui (apskaičiuotą 50 kg sveriančiam žmogui) ir vartojant 11 kartų didesnes dozes už atitinkamą dozę mg/m^2 žmogui, vartojančiam gydomąją 50 mg paros dozę.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės branduolys

Mikrokristalinė celiuliozė
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas
Manitolis (E421)
Povidonas (K29/32)
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Makrogolis
Titano dioksidas (E171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

Buteliuko pakuotė

4 metai.

Lizdinės plokštelės pakuotė

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Buteliuko pakuotė

Nepermatomi, baltos spalvos DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu, su karštu būdu sandariai užlydytu polietileno sluoksniu. Kiekvienoje pakuotėje yra vienas buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Sudėtinėje pakuotėje yra 90 (3 buteliuko pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių.

Lizdinės plokštelės pakuotė

Lizdinės juostelės, sudarytos iš poli(chlortrifluoretileno) (PCTFE), iš abiejų pusių laminuotos polivinilchlorido (PVC) plėvele, užklijuotos vaikų sunkiai atidaromu aliuminio dangteliu, naudojant karščio sandarinimo laką. Vienoje 30 plėvele dengtų tablečių lizdinėje plokštelėje yra keturios lizdinės plokštelės, kuriose yra 7 plėvele dengtos tabletės, ir viena lizdinė plokštelė, kurioje yra 2 plėvele dengtos tabletės.

Sudėtinėje pakuotėje yra 90 (3 lizdinės plokštelės pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2019 m. liepos 1 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2024 m. kovo 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo ([preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (EURD sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:
- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (TIK ATSKIROS PAKUOTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1370/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

dovato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (TIK SUDĖTINĖS PAKUOTĖS – SU MĖLYNOS SPALVOS LAUKELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30) tablečių.

3 × 30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1370/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

dovato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOS SPALVOS LAUKELIO – SUDĖTINĖS PAKUOTĖS SUDEDAMOJI DALIS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių. Sudėtinės pakuotės sudedamosios dalys negali būti parduodamos atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1370/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠT

dovato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1370/001
EU/1/19/1370/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (TIK ATSKIROS PAKUOTĖS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių

× 4 Tekstas susietas su 7 tablečių lizdinės plokštelės piktograma
× 1 Tekstas susietas su 2 tablečių lizdinės plokštelės piktograma

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1370/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

dovato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (TIK SUDĖTINĖS PAKUOTĖS – SU MĖLYNOS SPALVOS LAUKELIU)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30) tablečių.

3 × 30 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1370/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

dovato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ (BE MĖLYNOS SPALVOS LAUKELIO – SUDĖTINĖS PAKUOTĖS SUDEDAMOJI DALIS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 tablečių. Sudėtinės pakuotės sudedamosios dalys negali būti parduodamos atskirai.

× 4 Tekstas susietas su 7 tablečių lizdinės plokštelės piktograma
× 1 Tekstas susietas su 2 tablečių lizdinės plokštelės piktograma

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1370/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠT

dovato

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (7 tablečių lizdinės plokštelės pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Pirm.
Antr.
Treč.
Ketv.
Penk.
Šešt.
Sekm.

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS ETIKETĖ (2 tablečių lizdinės plokštelės pakuotė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Dovato 50 mg/300 mg tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ViiV Healthcare BV

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Diena Įtraukta tuščia vieta savaitės dienai įrašyti
Diena Įtraukta tuščia vieta savaitės dienai įrašyti

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Dovato 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės
dolutegraviras / lamivudinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Dovato ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Dovato
3. Kaip vartoti Dovato
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Dovato
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Dovato ir kam jis vartojamas

Dovato yra vaistas, kurio sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, kuriomis gydoma žmogaus imunodeficito virusų (ŽIV) infekcija: dolutegraviras ir lamivudinas. Dolutegraviras priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *integrazės inhibitoriais* (*INI*), grupei, o lamivudinas priklauso antiretrovirusinių vaistų, vadinamų *nukleozidų analogais, atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais* (NATI).

Dovato vartojamas suaugusiesiems ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams, kurie sveria daugiau kaip 40 kg, ŽIV infekcijai gydyti.

Dovato neišgydo ŽIV infekcijos. Šis vaistas išlaiko virusų kiekį Jūsų organizme žemame lygmenyje. Tai padeda išlaikyti CD4 ląstelių kiekį Jūsų kraujyje. CD4 ląstelės yra vienos iš baltųjų kraujo ląstelių, kurios yra svarbios organizmui saugantis nuo infekcijų.

Ne visi žmonės vienodai reaguoja į gydymą Dovato. Gydytojas stebės Jūsų gydymo veiksmingumą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Dovato

Dovato vartoti draudžiama
- jeigu yra **alergija** (*padidėjęs jautrumas*) dolutegravirui ar lamivudinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jeigu vartojate kitą vaistą, kuris vadinamas **fampridinu** (dar vadinamas dalfampridinu, kuris vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti).

→ Jeigu manote, kad yra tokių aplinkybių, **pasakykite savo gydytojui**.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Kai kuriems Dovato ar kitokius vaistų derinius ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms yra didesnis sunkaus šalutinio poveikio pavojus nei kitiems. Turite žinoti apie tokią papildomą riziką:
- jeigu sergate vidutinio sunkumo ar sunkia kepenų liga;

- jeigu kada nors sirgote kepenų liga, įskaitant hepatitą B ar C (jeigu esate užsikrėtę hepatito B infekcija, Dovato vartojimo nenutraukite nepasitarę su savo gydytoju, nes hepatitas gali atsinaujinti);
- jeigu yra sutrikusi Jūsų inkstų veikla.

→ Jeigu taip yra Jums, **pasakykite savo gydytojui prieš vartodami Dovato**. Vartojant šį vaistą, Jums gali prireikti papildomai tikrintis, įskaitant kraujo tyrimus. Daugiau informacijos žr. 4 skyriuje.

Alerginės reakcijos
Dovato sudėtyje yra dolutegraviro. Dolutegraviras gali sukelti sunkią alerginę reakciją, vadinamą *padidėjusio jautrumo reakcija*. Turite žinoti apie svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte stebėti, ar jų neatsiranda, kol vartojate Dovato.
→ **Perskaitykite informaciją** skyrelyje „Alerginės reakcijos“ šio pakuotės lapelio 4 skyriuje.

Stebėkite, ar neatsiranda svarbių simptomų
Kai kuriems vaistus ŽIV infekcijai gydyti vartojantiems žmonėms pasireiškia kitos būklės, kurios gali būti sunkios. Tai yra:
- infekcinių ligų ir uždegimo simptomai;
- sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai.

Turite žinoti apie šiuos svarbius požymius ir simptomus, kad galėtumėte stebėti, ar jų neatsiranda, kol vartojate Dovato.

→ **Perskaitykite informaciją skyrelyje „Kitas galimas šalutinis poveikis“** šio pakuotės lapelio **4 skyriuje**.

Vaikams ir paaugliams
Šio vaisto negalima vartoti jaunesniems kaip 12 metų vaikams ir paaugliams, sveriantiems mažiau kaip 40 kg, nes šio vaisto tyrimų su tokiais pacientais neatlikta.

Kiti vaistai ir Dovato
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote arba planuojate vartoti kitų vaistų, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui arba vaistininkui.

Dovato negalima vartoti su išvardytais vaistais:
- fampridinas (dar vadinamas dalfampridinu), kuris vartojamas **išsėtinei sklerozei** gydyti.

Kai kurie vaistai gali keisti Dovato veikimą arba didinti šalutinio poveikio atsiradimo galimybę. Be to, Dovato gali keisti kitų vaistų veikimą.

Pasakykite savo gydytojui, jeigu vartojate kurį nors vaistą iš toliau pateikto sąrašo:
- Metforminas (cukriniam **diabetui** gydyti).
- **Antacidiniais** vadinami vaistai (vartojami **virškinimo sutrikimui** ir **rėmeniui** gydyti). **Nevartokite antacidinių vaistų** 6 valandas prieš Dovato vartojimą arba mažiausiai 2 valandas po Dovato išgėrimo (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Dovato“).
- Papildai ar multivitaminai, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio. **Jeigu Dovato vartojate su maistu,** tuo pačiu laiku su Dovato galite išgerti ir papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio. **Jeigu Dovato vartojate be maisto, nevartokite papildų ar multivitaminų, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio,** 6 valandas prieš Dovato vartojimą arba mažiausiai 2 valandas po Dovato išgėrimo (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Dovato“).
- Emtricitabinas, etravirinas, efavirenzas, nevirapinas ar tipranaviras / ritonaviras (**ŽIV infekcijai** gydyti).
- Vaistai (dažniausiai skysčiai), kurių sudėtyje yra sorbitolio ir kitų cukraus alkoholių (pvz.: ksilitolio, manitolio, laktitolio ar maltitolio), jeigu vartojami reguliariai.
- Kladribinas (**leukemijai** ar **išsėtinei sklerozei** gydyti).
- Rifampicinas (tuberkuliozei (TBC) ir kitoms **bakterinėms infekcijoms** gydyti).

- Fenitoinas ir fenobarbitalis (**epilepsijai** gydyti).
- Oksarbazepinas ir karbamazepinas (**epilepsijai** ar **bipoliam sutrikimui** gydyti).
- **Jonažolės** (*Hypericum perforatum*) preparatai (vaistažolės **depresijai** gydyti).

→ Jeigu vartojate kurį nors iš šių vaistų, **apie tai pasakykite savo gydytojui ar vaistininkui**. Jūsų gydytojas gali nuspręsti pakoreguoti dozę arba papildomai Jus tikrinti.

Nėštumas
Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, arba planuojate pastoti,
→ **aptarkite su savo gydytoju** Dovato vartojimo riziką ir naudą.

Jeigu pastojote arba planuojate pastoti, apie tai nedelsdama pasakykite savo gydytojui. Gydytojas peržiūrės Jūsų gydymą. Nenutraukite Dovato vartojimo nepasitarusi su savo gydytoju, nes tai gali pakenkti Jums ir Jūsų dar negimusiam vaikui.

Žindymo laikotarpis
Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV.

Mažas kiekis Dovato sudėtyje esančių medžiagų gali išsiskirti į motinos pieną.

Jeigu žindote arba ketinate žindyti kūdikį, turėtumėte tai **kuo greičiau aptarti su savo gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Dovato gali sukelti galvos svaigimą ir kitą šalutinį poveikį, dėl kurio gali sumažėti budrumas.

→ Vairuoti ar valdyti mechanizmų negalima, nebent įsitikinote, kad Jums toks poveikis nepasireiškė.

Dovato sudėtyje yra natrio
Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Dovato

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė Jūsų gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

- Rekomenduojama Dovato dozė yra **po vieną tabletę vieną kartą per parą.**

Nurykite tabletę užsigerdami nedideliu vandens kiekiu. Dovato galima išgerti su maistu arba be jo.

Dovato 30 dienų lizdinių plokštelių pakuotėje yra keturios 7 tablečių lizdinės plokštelės ir viena 2 tablečių lizdinė plokštelė. Kad būtų lengviau sekti 30 dienų vaistų vartojimą, 7 tablečių lizdinėse plokštelėse yra atspausdintos savaitės dienos, o 2 tablečių lizdinėje plokštelėje yra dvi tuščios vietos, kuriose galite įrašyti atitinkamą dieną.

Vartojimas paaugliams
Paaugliams nuo 12 iki 17 metų, kurių kūno masė yra ne mažesnė kaip 40 kg, galima vartoti suaugusiųjų dozę: po vieną tabletę vieną kartą per parą.

Antacidiniai vaistai
Antacidiniai vaistai, kuriais gydomas virškinimo sutrikimas ir rėmuo, gali neleisti absorbuotis Dovato į organizmą ir mažinti šio vaisto veiksmingumą.

Antacidinių vaistų negalima gerti 6 valandas prieš Dovato vartojimą arba mažiausiai 2 valandas po šio vaisto išgėrimo. Kitokius rūgštingumą mažinančius vaistus, pavyzdžiui, ranitidiną ar omeprazolą, Jūs galite išgerti tuo pačiu laiku, kaip ir Dovato.

→ Išsamiau pasitarkite su savo gydytoju, kaip rūgštingumą mažinančius vaistus vartoti kartu su Dovato.

Papildai ir multivitaminai, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio
Papildai ir multivitaminai, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, gali neleisti absorbuotis Dovato į organizmą ir mažinti šio vaisto veiksmingumą.

Jeigu Dovato vartojate su maistu, tuo pačiu laiku su Dovato galite išgerti ir papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio. Jeigu Dovato vartojate be maisto, nevartokite papildų ar multivitaminų, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, 6 valandas prieš Dovato vartojimą arba mažiausiai 2 valandas po šio vaisto išgėrimo.

→ Išsamiau pasitarkite su savo gydytoju, kaip papildus ar multivitaminus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, vartoti kartu su Dovato.

Ką daryti pavartojus per didelę Dovato dozę?
Jeigu išgėrėte per daug Dovato tablečių, **kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką**. Jeigu įmanoma, parodykite jam Dovato pakuotę.

Pamiršus pavartoti Dovato
Jeigu pamiršote išgerti vaisto dozę, padarykite tai, kai tik prisiminsite. Bet jeigu per 4 valandas turite vartoti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku. Toliau tęskite gydymą kaip anksčiau.

→ **Negalima vartoti dvigubos dozės,** norint kompensuoti praleistą dozę.

Nenutraukite Dovato vartojimo be Jūsų gydytojo nurodymo
Dovato vartokite tol, kol tai daryti rekomenduoja Jūsų gydytojas. Nenutraukite vaisto vartojimo, kol tai padaryti Jums nenurodė Jūsų gydytojas. Dovato vartojimo nutraukimas gali paveikti Jūsų sveikatą ir būsimą gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms, **todėl labai svarbu pasakyti savo gydytojui apie visus Jūsų sveikatos pokyčius**.

Alerginės reakcijos
Dovato sudėtyje yra dolutegraviro. Dolutegraviras gali sukelti sunkią alerginę reakciją, vadinamą *padidėjusio jautrumo reakcija*. Tokia reakcija dolutegravirą vartojantiems žmonėms pasireiškia nedažnai (gali pasireikšti ne dažniau kaip 1 iš 100 žmonių). Jei pasireiškė bet kuris iš čia toliau nurodytų simptomų:

- odos išbėrimas;
- aukšta kūno temperatūra (*karščiavimas*);
- energijos stoka (*nuovargis*);
- patinimas, kuris kartais apima veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), sukeliantis kvėpavimo pasunkėjimą;
- raumenų ar sąnarių skausmai,

→ **iš karto kreipkitės į gydytoją.** Gydytojas gali nuspręsti atlikti kepenų, inkstų ar kraujo tyrimus ir nurodyti Jums nutraukti Dovato vartojimą.

Labai dažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **ne rečiau kaip 1 iš 10** žmonių
- galvos skausmas;
- viduriavimas;
- blogavimas (*pykinimas*).

Dažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10** žmonių
- depresija (gilaus liūdesio ir beviltiškumo jutimas);
- išbėrimas;
- niežėjimas (*niežulys*);
- šleikštulys (*vėmimas*);
- skrandžio (*pilvo*) skausmas ar diskomfortas;
- kūno masės padidėjimas;
- dujų kaupimasis virškinimo trakte (*pilvo pūtimas*);
- galvos svaigimas;
- mieguistumo jutimas;
- negalėjimas užmigti (*nemiga*);
- nenormalūs sapnai;
- energijos stoka (*nuovargis*);
- plaukų slinkimas;
- nerimas;
- sąnarių skausmas;
- raumenų skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:
- kepenų fermentų (*aminotransferazių*) suaktyvėjimas;
- raumenyse gaminamų fermentų (*kreatinfosfokinazių*) suaktyvėjimas.

Nedažnas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 100** žmonių
- kepenų uždegimas (*hepatitas*);
- bandymas nusižudyti (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai);
- mintys apie savižudybę (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai);
- panikos priepuolis.

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:
- kraujo krešėjime dalyvaujančių ląstelių kiekio sumažėjimas (*trombocitopenija*);
- mažas raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (*anemija*) arba mažas baltųjų kraujo ląstelių kiekis (*neutropenija*).

Retas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 1 000** žmonių:
- kepenų nepakankamumas (gali pasireikšti tokiais požymiais: odos ir akių baltymo pageltimu ar neįprastai tamsios spalvos šlapimu);
- patinimas, kuris kartais apima veidą ar burną (*angioneurozinė edema*), sukeliantis kvėpavimo pasunkėjimą;
- kasos uždegimas (*pankreatitas*);
- raumenų audinio irimas;
- savižudybė (ypač pacientams, kuriems anksčiau jau buvo pasireiškusi depresija arba psichinės sveikatos sutrikimai).

→ **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jei turite kokių nors psichinės sveikatos sutrikimų (taip pat žr. anksčiau nurodytus kitus psichinės sveikatos sutrikimus).

Retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:
- padidėjusi bilirubino koncentracija (kepenų funkcijos tyrimas);
- fermentų, vadinamų *amilaze*, suaktyvėjimas.

Labai retas šalutinis poveikis
Toks poveikis gali pasireikšti **rečiau kaip 1 iš 10 000** žmonių:
- pieno rūgšties acidozė (pernelyg didelė pieno rūgšties koncentracija kraujyje);
- odos nutirpimas, jutimų sutrikimas (dilgsėjimas ar dygsėjimas);
- silpnumo galūnėse pojūtis.

Labai retas šalutinis poveikis, kurį gali rodyti kraujo tyrimai:
- kaulų čiulpų nepajėgumas gaminti naujas raudonąsias kraujo ląsteles *(gryna raudonųjų kraujo ląstelių aplazija)*.

Kitas galimas šalutinis poveikis
Žmonėms, gydomiems vaistų deriniais nuo ŽIV, gali pasireikšti kitas šalutinis poveikis.

Infekcijos ir uždegimo simptomai
Žmonių, kurių organizme yra išplitusi ŽIV infekcija ar sergančių *AIDS*, imuninė sistema yra nusilpusi ir jiems yra didesnė sunkių infekcijų (sąlyginai patogeninių mikroorganizmų sukeltų (oportunistinių) infekcijų) pasireiškimo tikimybė. Tokios infekcijos gali būti „nebylios“ ir neaptiktos nusilpusios imuninės sistemos iki tol, kol pradedamas gydymas. Pradėjus gydymą, imuninė sistema sustiprėja ir pradeda kovoti su infekcijomis, todėl gali pasireikšti infekcijos ar uždegimo simptomai. Dažniausiai tokie simptomai yra karščiavimas kartu su kai kuriais iš toliau nurodytų simptomų:
- galvos skausmas;
- pilvo skausmas;
- kvėpavimo pasunkėjimas.

Retais atvejais sustiprėjusi imuninė sistema gali pradėti kovoti su sveikais organizmo audiniais (*autoimuniniai sutrikimai*). Autoimuninių sutrikimų simptomų gali atsirasti praėjus daug mėnesių nuo vaistų ŽIV infekcijai gydyti vartojimo pradžios. Simptomai gali būti:
- palpitacijos (dažnas, nereguliarus širdies plakimas) ar drebulys;
- pernelyg didelis aktyvumas (pernelyg didelis neramumas ir judėjimas);
- silpnumas, iš pradžių atsirandantis rankose ir kojose, plintantis aukštyn link liemens.

Jeigu pasireiškė koks nors infekcijos simptomas arba jeigu pastebėjote kurį nors pirmiau nurodytą simptomą:

→ **apie tai nedelsdami pasakykite savo gydytojui**. Nevartokite kitų vaistų infekcijai gydyti be savo gydytojo nurodymo.

Sąnarių skausmas, sąstingis ir kaulų sutrikimai

Kai kuriems žmonėms, gydomiems vaistų deriniais nuo ŽIV, pasireiškia būklė, vadinama *osteonekroze*. Pasireiškus šiai būklei, pasireiškia negrįžtama dalies kaulinio audinio pažaida dėl sumažėjusio kaulo aprūpinimo krauju. Žmonėms gali būti didesnis polinkis šiai būklei atsirasti:
- jei jie vaistų deriniais gydomi ilgą laiką;
- jei jie kartu vartoja vaistų nuo uždegimo, vadinamų kortikosteroidais;
- jei jie geria alkoholio;
- jei yra labai nusilpusi jų imuninė sistema;
- jei jie turi antsvorio.

Osteonekrozės požymiai:
- sąnarių sąstingis;
- sąnarių diegliai ir skausmai (ypač klubo, kelio ar peties);
- sunku judėti.

Jeigu pastebėjote kurį nors šių simptomų:

→ **pasakykite savo gydytojui.**

Poveikis kūno masei bei lipidų ir gliukozės koncentracijoms kraujyje

ŽIV gydymo metu gali padidėti kūno masė bei lipidų ir gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos ir gyvenimo būdo pagerėjimu, o kartais – su pačiais vaistais ŽIV gydyti. Jūsų gydytojas patikrins, ar nėra šių pokyčių.

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Dovato

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir buteliuko etiketės arba lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Dovato sudėtis
- Veikliosios medžiagos yra dolutegraviras ir lamivudinas. Kiekvienoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino.
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, karboksimetilkrakmolo natrio druska, magnio stearatas, manitolis (E421), povidonas (K29/32), natrio stearilfumaratas, hipromeliozė (E464), makrogolis, titano dioksidas (E171).

Dovato išvaizda ir kiekis pakuotėje

Dovato plėvele dengtos tabletės yra ovalo formos, abipus išgaubtos, baltos spalvos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaudas „SV 137“.

Plėvele dengtos tabletės tiekiamos buteliukuose, uždarytuose vaikų sunkiai atidaromu uždoriu arba vaikų sunkiai atidaromose lizdinėse plokštelėse.

Buteliuko pakuotė
Kiekviename buteliuke yra 30 plėvele dengtų tablečių.

Be to, tiekiamos sudėtinės pakuotės, kuriose yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliuko pakuotės po 30 plėvele dengtų tablečių).

Lizdinės plokštelės pakuotė
Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 30 plėvele dengtų tablečių, kurias sudaro 4 lizdinės plokštelės, kuriose yra 7 plėvele dengtos tabletės, ir 1 lizdinė plokštelė, kurioje yra 2 plėvele dengtos tabletės. Tik 2 tablečių lizdinėje plokštelėje, kiekvienoje lizdinės plokštelės pusėje yra specialiai įtraukta tuščia kišenėlė.

Tiekiama sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 90 plėvele dengtų tablečių (3 buteliuko pakuotės po 30 plėvele dengtų tablečių).

Į Jūsų šalį gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

България
ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

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

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

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

Eesti
ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Lietuva
ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

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

Magyarország
ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 800883091

Malta
ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

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

Norge
GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

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 hf.
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija
ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

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
VIIVHIV 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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {mm/MMMM}.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.