

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovato 50 mg/300 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra (*dolutegravirum*), un 300 mg lamivudīna (*lamivudinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Ovāla, abpusēji izliekta, balta apvalkota tablete, aptuveni 18,5 x 9,5 mm liela, ar iespaidumu "SV 137" vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Dovato ir paredzēts 1. tipa cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV-1) infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nav diagnosticēta vai nav iespējama rezistence pret integrāzes inhibitoru grupas līdzekļiem vai lamivudīnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Dovato drīkst ordinēt ārsti, kuriem ir pieredze HIV infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušie un pusaudži (no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg).

Dovato ieteicamā deva pieaugušajiem un pusaudžiem ir viena 50 mg/300 mg tablete vienreiz dienā.

Devas pielāgošana

Pieejams tikai dolutegravīru saturošs preparāts gadījumiem, kad zāļu savstarpējas mijiedarbības dēļ (piemēram, ar rifampicīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitīnu, fenobarbitālu, divšķautņu asinszāli, etravīrīnu (bez darbību pastiprinošiem proteāzes inhibitoriem), efavirenu, nevirapīnu vai tipranavīru/ritonavīru) jāpielāgo deva (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Šādos gadījumos ārstam jāiepazīstas ar konkrētā dolutegravīra preparāta informāciju.

Izlaistas devas

Ja pacients ir izlaidis Dovato devu, pacientam Dovato jālieto pēc iespējas drīzāk, ja nākamo 4 stundu laikā nav jālieto nākamā deva. Ja nākamā deva jālieto nākamo 4 stundu laikā, pacients nedrīkst lietot izlaisto devu un vienkārši jāatsāk ierastā dozēšanas shēma.

Gados vecāki cilvēki

Dati par Dovato lietošanu 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem ir ierobežoti. Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Dovato nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Tomēr lamivudīna kopējā iedarbība ir ievērojami lielāka pacientiem ar kreatinīna klīrensu < 50 ml/min (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (A vai B pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) deva nav jāpielāgo. Dati par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C pakāpe pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) nav pieejami; tādēļ šiem pacientiem Dovato jālieto piesardzīgi (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Dovato drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Dovato var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Vienlaicīga lietošana ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss un kuras ir organiskā katjonu transportētāja 2 (OCT2) substrāti, ieskaitot (bet ne tikai) fampridīnu (zināms arī kā dalfampridīns; skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Lietojošiem dolutegravīru, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, un tām bija raksturīgi izsitumi, konstitucionālas izmaiņas un dažkārt orgānu disfunkcija, tai skaitā smagas aknu reakcijas. Ja rodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes vai simptomi (tai skaitā, bet ne tikai smagas formas izsitumi vai izsitumi vienlaicīgi ar paaugstinātu aknu enzīmu līmeni, drudzi, vispārēju nespēku, nogurumu, muskuļu vai locītavu sāpēm, pūšļiem, mutes dobuma bojājumiem, konjunktivītu, sejas tūsku, eozinofiliju, angioedēmu), Dovato un citu šo reakciju iespējami izraisījušo zāļu lietošana nekavējoties jāpārtrauc. Jākontrolē klīniskais stāvoklis, tai skaitā aknu aminotransferāžu un bilirubīna līmenis. Ja ārstēšanas pārtraukšana ar Dovato vai citām aizdomīgām aktīvām vielām pēc paaugstinātas jutības rašanās tiek novēlota, var rasties dzīvībai bīstama alerģiska reakcija.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni un ķermeņa masu. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV infekcijas ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Aknu slimība

Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar kombinētu pretretrovīrusu terapiju, ir palielināts smagu un potenciāli letālu aknu nevēlamo blakusparādību risks. Ja vienlaicīgi tiek veikta pretvīrusu terapija

pret B vai C hepatītu, sīkāku informāciju par šiem medicīniskajiem produktiem meklējiet atbilstošā zāļu aprakstā.

Dovato satur lamivudīnu, kas darbojas pret B hepatītu. Dolutegravīram šāda iedarbība nepiemīt. Lamivudīna monoterapiju parasti neuzskata par atbilstošu B hepatīta ārstēšanu, jo ir liels B hepatīta rezistences rašanās risks. Tādēļ, ja Dovato lieto pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir B hepatīts, parasti nepieciešams papildu pretvīrusu līdzeklis. Jāievēro ārstēšanas vadlīnijas.

Ja Dovato lietošanu pārtrauc pacientiem, kuri vienlaicīgi ir inficēti ar B hepatīta vīrusu, ieteicams periodiski uzraudzīt gan aknu funkcionālo testu rezultātus, gan HBV replikācijas marķierus, jo lamivudīna lietošanas pārtraukšana var izraisīt hepatīta akūtu paasinājumu.

Pacientiem ar esošiem aknu darbības traucējumiem, tai skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas laikā biežāk ir aknu darbības traucējumi un viņi jāuzrauga atbilstoši standarta praksei. Ja ir pierādījumi par aknu slimības gaitas pasliktināšanos šiem pacientiem, jāapsver terapijas pārtraukšana vai pilnīga izbeigšana.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

Uzsākot kombinētu pretretrovīrusu terapiju (CART; *combination antiretroviral therapy*) ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir smags imūndeficīts, var rasties iekaisuma reakcija pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportūnistiskās infekcijas izraisītājiem, rezultātā izraisot smagu klīnisku stāvokli vai esošo simptomu pasliktināšanos. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas novēro dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc CART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizētas un/vai fokālas mikobaktēriju infekcijas un *Pneumocystis jirovecii* izraisīta pneimonija (bieži saukta par PCP). Jāizvērtē jebkurš iekaisuma simptoms un, ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Ir saņemti ziņojumi par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts), kas notiek imūnsistēmas reaktivācijas apstākļos; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Dažiem pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatītu dolutegravīra terapijas sākumā novēroja aknu ķīmisko rādītāju pieaugumu, kas atbilst imūnsistēmas reaktivācijas sindromam. Pacientiem, kuriem vienlaicīgi ir B un/vai C hepatīts, ieteicams uzraudzīt aknu ķīmisko analīžu rezultātus. (Skatīt "Aknu slimība" iepriekš šajā apakšpunktā, kā arī 4.8. apakšpunktu).

Mitohondriju disfunkcija pēc šo zāļu iedarbības *in utero*

Nukleoīdu un nukleotīdu analogi var dažādā mērā ietekmēt mitohondriju darbību. Visizteiktākā ietekme piemīt stavudīnam, didanozīnam un zidovudīnam. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/vai pēc dzimšanas pakļauti nukleoīdu analogu iedarbībai. Tas attiecās galvenokārt uz zidovudīnu saturošu shēmu lietošanu. Galvenās ziņotās nevēlamās blakusparādības ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un vielmaiņas traucējumi (hiperlaktatēmija, hiperlipazēmija). Šīs reakcijas bieži vien bija pārejošas. Reti ziņots par dažiem vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertoniya, krampji, patoloģiska uzvedība). Pašlaik nav zināms, vai šie neiroloģiskie traucējumi ir īslaicīgi vai pastāvīgi. Šīs atrades iespējamās ikvienam bērnam, kurš *in utero* pakļauts nukleoīdu un nukleotīdu analogu iedarbībai un kuram konstatējamas nezināmas etioloģijas smagas klīniskas izpausmes, īpaši neiroloģiskas izpausmes. Šīs atrades neietekmē spēkā esošos nacionālos ieteikumus par pretretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai nepieļautu HIV vertikālu transmisiju.

Osteonekroze

Lai arī tiek uzskatīts, ka etioloģija ir multifaktoriāla (ieskaitot kortikosteroīdu lietošanu, bifosfonātu lietošanu, alkohola lietošanu, smagu imūnsupresiju, palielinātu ķermeņa masas indeksu), par osteonekrozes gadījumiem ir ziņots pacientiem ar progresējošu HIV izraisītu slimību un/vai CART ilgstošu lietošanu.

Pacienti jāiesaka vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja rodas sāpes locītavās, locītavu stīvums vai grūtības kustēties.

Oportunistiskas infekcijas

Pacienti jāpastāsta, ka ar dolutegravīru, lamivudīnu vai jebkuru citu pretretrovīrusu līdzekli nav iespējams izārstēt HIV infekciju un ka viņiem aizvien var rasties oportunistiskas infekcijas un citas HIV infekcijas komplikācijas. Tādēļ pacientiem jāatrodas tādu ārstu stingrā klīniskā uzraudzībā, kuriem ir pieredze šo saistīto HIV izraisīto slimību ārstēšanā.

Lietošana pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem

Pacienti ar kreatinīna klīrensu 30-49 ml/min, kuri lieto Dovato, lamivudīna kopējā iedarbība (AUC) var būt 1,6-3,3 reizes lielāka nekā pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≥ 50 ml/min. Nav datu par drošumu, kas būtu iegūti randomizētos, kontrolētos pētījumos, kuros Dovato salīdzināts ar atsevišķām tā sastāvdaļām pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir 30-49 ml/min un kuri saņem lamivudīnu pielāgotās devās. Sākotnējos lamivudīna reģistrācijas pētījumos, kuros to lietoja kombinācijā ar zidovudīnu, lielāka lamivudīna kopējā iedarbība bija saistīta ar biežāku hematoloģisko toksicitāti (neitropēniju un anēmiju), lai gan zāļu lietošanu neitropēnijas vai anēmijas dēļ pārtrauca <1% pētāmo personu katra stāvokļa dēļ. Var rasties citas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības (piemēram, kuņģa-zarnu trakta traucējumi un aknu darbības traucējumi).

Pacienti, kuru kreatinīna klīrenss pastāvīgi ir 30-49 ml/min un kuri lieto Dovato, ir jānovēro, vai nerodas ar lamivudīnu saistītas nevēlamas blakusparādības, īpaši hematoloģiskas toksicitātes izpausmes. Attīstoties vai pastiprinoties neitropēnijai vai anēmijai, ir indicēts koriģēt lamivudīna devu atbilstoši informācijai par lamivudīna parakstīšanu, ko nevar panākt ar Dovato. Dovato lietošana jāpārtrauc, un jāizmanto atsevišķas sastāvdaļas, lai izveidotu terapijas shēmu.

Zāļu mijiedarbība

Lietojot vienlaicīgi ar rifampicīnu, karbamazepīnu, okskarbazepīnu, fenitoīnu, fenobarbitālu, divškaitņu asinszāli, etravirīnu (bez iedarbību pastipriņošiem proteāzes inhibitoriem), efavirenu, nevirapīnu vai tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dovato nedrīkst lietot vienlaicīgi ar polivalentus katjonus saturošiem antacīdiem. Polivalentus katjonus saturošus antacīdus ieteicams lietot 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Dovato (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietojot kopā ar uzturu, Dovato var lietot vienlaicīgi ar kalciju, dzelzi vai magniju saturošiem uztura bagātinātājiem vai multivitamīnu preparātiem. Ja Dovato lieto tukšā dūšā, kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus ieteicams lietot 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Dovato (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dolutegravīrs paaugstināja metformīna koncentrāciju. Sākot un pārtraucot Dovato lietošanu vienlaicīgi ar metformīnu, jāapsver metformīna devas pielāgošana, lai uzturētu glikēmijas kontroli (skatīt 4.5. apakšpunktu). Metformīns tiek izvadīts caur nierēm, tādēļ, lietojot vienlaicīgi ar Dovato, ir svarīgi uzraudzīt nieru darbību. Šī kombinācija pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (3.a stadija, kreatinīna klīrenss 45–59 ml/min) var palielināt laktātacidozes risku, tādēļ ieteicama piesardzīga pieeja. Rūpīgi jāapsver metformīna devas samazināšana.

Dovato lietošana kombinācijā ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Dovato nedrīkst lietot kopā ne ar vienām citām dolutegravīru, lamivudīnu vai emtricitabīnu saturošām zālēm, izņemot gadījumus, kad zāļu mijiedarbības dēļ nepieciešama dolutegravīra devas pielāgošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbības pētījumi ar Dovato nav veikti. Dovato satur dolutegravīru un lamivudīnu, tādēļ jebkura šīm atsevišķi lietotām zālēm konstatētā mijiedarbība ir nozīmīga arī Dovato. Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp dolutegravīru un lamivudīnu nav gaidāma.

Citu zāļu ietekme uz dolutegravīra un lamivudīna farmakokinētiku

Dolutegravīrs tiek eliminēts galvenokārt metabolisma veidā, to metabolizē uridīna difosfāta glikuronoziltransferāze (UGT) 1A1. Dolutegravīrs ir arī UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (BCRP; *breast cancer resistance protein*) substrāts. Tādēļ, lietojot Dovato vienlaicīgi ar citām zālēm, kas nomāc UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 un/vai P-gp, var paaugstināties dolutegravīra koncentrācija plazmā. Zāles, kas inducē šos enzīmus vai transportproteīnus, var pazemināt dolutegravīra koncentrāciju plazmā un mazināt dolutegravīra terapeitisko ietekmi.

Dolutegravīra uzsūkšanos mazina noteiktas metāla katjonu saturošas antacīdas vielas un uztura bagātinātāji (skatīt 1. tabulu).

Lamivudīns tiek izvadīts caur nierēm. Aktīvu lamivudīna sekrēciju nierēs un izdalīšanos ar urīnu mediē OCT 2 un vairāku zāļu un toksīnu ekstrūzijas transportproteīni (MATE1 un MATE2-K). Pierādīts, ka trimetoprimis (šo transportproteīnu inhibitors) paaugstina lamivudīna koncentrāciju plazmā, taču tā rezultātā konstatētais pieaugums nebija klīniski nozīmīgs (skatīt 1. tabulu). Dolutegravīrs ir OCT2 un MATE1 inhibitors; tomēr lamivudīna koncentrācija bija līdzīga neatkarīgi no vienlaicīgas dolutegravīra lietošanas, pamatojoties uz pētījumu krustenisku analīzi, kas liecina, ka dolutegravīrs būtiski neietekmē lamivudīna kopējo iedarbību *in vivo*. Lamivudīns ir arī aknu saistīšanas transportproteīna OCT1 substrāts. Tā kā eliminācija caur aknām lamivudīna klīrensu ietekmē maz, zāļu mijiedarbība OCT1 inhibīcijas dēļ parasti nav klīniski nozīmīga.

Lai gan lamivudīns *in vitro* ir BCRP un P-gp substrāts, ņemot vērā tā lielo absolūto biopieejamību (skatīt 5.2. apakšpunktu), šo izplūdes transportproteīnu inhibitoriem maz ticama klīniski nozīmīga ietekme uz lamivudīna koncentrāciju.

Dolutegravīra un lamivudīna ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku

In vivo dolutegravīrs neietekmēja midazolāma, CYP3A4 substrāta, iedarbību. Pamatojoties uz *in vivo* un/vai *in vitro* datiem, nav gaidāms, ka dolutegravīrs ietekmēs tādu zāļu farmakokinētiku, kuras ir kāda nozīmīga enzīma vai transportproteīna, piemēram, CYP3A4, CYP2C9 un P-gp, substrāti (sīkāku informāciju skat. 5.2. apakšpunktā).

In vitro dolutegravīrs nomāca renālos transportproteīnus OCT2 un MATE1. *In vivo* pacientiem novēroja kreatinīna klīrensa samazināšanos par 10-14% (sekretorā frakcija ir atkarīga no OCT2 un MATE-1 transporta). *In vivo* dolutegravīrs var paaugstināt plazmā tādu zāļu koncentrāciju, kuru ekskrēcija ir atkarīga no OCT2 un/vai MATE-1 (piemēram, fampridīns [zināms arī kā dalfampridīns], metformīns) (skatīt 1. tabulu un 4.3. apakšpunktu).

In vitro dolutegravīrs nomāca organisko anjonu transportproteīnu (OAT)1 un OAT3 saistīšanos nierēs. Tā kā *in vivo* nav konstatēta ietekme uz OAT substrāta tenofovīra farmakokinētiku, OAT1 inhibīcija *in vivo* ir maz ticama. OAT3 inhibīcija *in vivo* nav pētīta. Dolutegravīrs var paaugstināt tādu zāļu koncentrāciju plazmā, kuru ekskrēcija ir atkarīga no OAT3.

In vitro lamivudīns bija OCT1 un OCT2 inhibitors; klīniskās sekas nav zināmas.

Pierādītā un teorētiskā mijiedarbība ar atsevišķiem pretretrovīrusu un citiem līdzekļiem ir norādīta 1. tabulā.

Tabula par mijiedarbību

Mijiedarbība starp dolutegravīru, lamivudīnu un vienlaicīgi lietotām zālēm aprakstīta 1. tabulā (pieaugums apzīmēts ar “↑”, samazinājums apzīmēts ar “↓”, izmaiņu neesamība apzīmēta ar “↔”, laukums zem koncentrācijas un laika līknes apzīmēts ar “AUC”, maksimālā novērotā koncentrācija apzīmēta ar “C_{max}”, koncentrācija dozēšanas intervāla beigās - ar “C_τ”). Tabulu nevajadzētu uzskatīt par visaptverošu, taču tajā ir ietverti pētītās grupas pārstāvoši līdzekļi.

1. tabula. Zāļu mijiedarbība

Zāles pēc terapijas jomas	Mijiedarbības vidējās ģeometriskās izmaiņas (%)	Ieteikumi par vienlaicīgu lietošanu
Pretretrovīrusu līdzekļi		
<i>Ne-nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori</i>		
Etravirīns bez iedarbību pastiprinošiem proteāzes inhibitoriem / Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirīns ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Etravirīns bez iedarbību pastiprinošiem proteāzes inhibitoriem pazemināja dolutegravīra koncentrāciju plazmā. Pacientiem, kuri lieto etravirīnu bez iedarbību pastiprinošiem proteāzes inhibitoriem, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā. Tā kā Dovato ir fiksētas devas tablete, aptuveni 12 stundas pēc Dovato lietošanas visu etravirīna bez darbību pastiprinoša proteāzes inhibitora vienlaicīgas lietošanas laiku papildus jālieto dolutegravīra 50 mg tablete (šai devas pielāgošanai ir pieejama atsevišķa dolutegravīra zāļu forma, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Lopinavīrs+ritonavīrs+etravirīns/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Lopinavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ Etravirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs+ritonavīrs+etravirīns/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ Etravirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.

Efavirens/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirens ↔ (vēsturiskie kontroles dati) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar efavirensu, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā. Tā kā Dovato ir fiksētas devas tablete, aptuveni 12 stundas pēc Dovato lietošanas visu efavirensa lietošanas laiku papildus jālieto dolutegravīra 50 mg tablete (šai devas pielāgošanai ir pieejama atsevišķa dolutegravīra zāļu forma, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Nevirapīns/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīta, indukcijas dēļ paredzams līdzīgs kopējās iedarbības samazinājums tam, kāds novērots, lietojot efavirensu)	Lietojot vienlaicīgi ar nevirapīnu, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā. Tā kā Dovato ir fiksētas devas tablete, aptuveni 12 stundas pēc Dovato lietošanas visu nevirapīna vienlaicīgas lietošanas laiku papildus jālieto dolutegravīra 50 mg tablete (šai devas pielāgošanai ir pieejama atsevišķa dolutegravīra zāļu forma, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Rilpivirīns/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirīns ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)</i>		
Tenofovīra disoproksils Emtricitabīns, didanozīns, stavudīns, tenofovīra alafenamīds, zidovudīns	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovīrs ↔ Mijiedarbība nav pētīta	Lietojot Dovato kombinācijā ar tenofovīru, didanozīnu, stavudīnu vai zidovudīnu, deva nav jāielāgo. Dovato nav ieteicams lietot kombinācijā ar emtricitabīnu saturošām zālēm, jo gan lamivudīns (Dovato sastāvā), gan emtricitabīns ir citidīna analogi (t.i., intracelulāras mijiedarbības risks) (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Proteāzes inhibitori</i>		
Atazanavīrs/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavīrs ↔ (vēsturiskie kontroles dati) (UGT1A1 un CYP3A enzīmu inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Atazanavīrs+ ritonavīrs/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.

Tipranavīrs+ritonavīrs/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot kopā ar tipranavīru/ritonavīru, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā. Tā kā Dovato ir fiksētas devas tablete, aptuveni 12 stundas pēc Dovato lietošanas visu tipranavīra/ritonavīra vienlaicīgas lietošanas laiku papildus jālieto dolutegravīra 50 mg tablete (šai devas pielāgošanai ir pieejama atsevišķa dolutegravīra zāļu forma, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Fosamprenavīrs+ritonavīrs/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Fosamprenavīrs/ritonavīrs pazemina dolutegravīra koncentrāciju, taču, pamatojoties uz ierobežotiem datiem, neizraisīja efektivitātes pavājināšanos 3. fāzes pētījumos. Deva nav jāpielāgo.
Lopinavīrs+ritonavīrs/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ↓ 6% Lopinavīrs ↔ Ritonavīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Darunavīrs+ritonavīrs/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavīrs ↔ Ritonavīrs ↔ (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Citas pretvīrusu aktīvās vielas		
Daklatasvīrs/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daklatasvīrs ↔	Daklatasvīrs nemainīja dolutegravīra koncentrāciju plazmā klīniski nozīmīgā apjomā. Dolutegravīrs nemainīja daklatasvīra koncentrāciju plazmā. Deva nav jāpielāgo.
Ledipasvīrs/Sofosbuvīrs/ Lamivudīns (kopā ar abakavīru)	Lamivudīns ↔ Ledipasvīrs ↔ Sofosbuvīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Sofosbuvīrs/ Velpatasvīrs / Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ Sofosbuvīrs ↔ Velpatasvīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
Ribavirīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ir maz ticama.	Deva nav jāpielāgo.

Pretinfekcijas līdzekļi		
Trimetoprimis/sulfametoksazols (Kotrimoksazols)/Lamivudīns (160 mg/800 mg vienreiz dienā 5 dienas/300 mg vienreizēja deva)	Lamivudīns: AUC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprimis: AUC ↔ Sulfametoksazols: AUC ↔ (organisko katjonu transportproteīna inhibīcija)	Deva nav jāpielāgo.
Līdzekļi pret mikobaktērijām		
Rifampicīns/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Lietojot vienlaicīgi ar rifampicīnu, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā. Tā kā Dovato ir fiksētas devas tablete, aptuveni 12 stundas pēc Dovato lietošanas visu rifampicīna vienlaicīgas lietošanas laiku papildus jālieto dolutegravīra 50 mg tablete (šai devas pielāgošanai ir pieejama atsevišķa dolutegravīra zāļu forma, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Rifabutīns/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcija)	Deva nav jāpielāgo.
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Lietojot vienlaicīgi ar šiem metabolisma induktoriem, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā. Tā kā Dovato ir fiksētas devas tablete, aptuveni 12 stundas pēc Dovato lietošanas visu šo metabolisma induktoru vienlaicīgas lietošanas laikā papildus jālieto dolutegravīra 50 mg tablete (šai devas pielāgošanai ir pieejama atsevišķa dolutegravīra zāļu forma, skatīt 4.2. apakšpunktu).
Fenobarbitāls/Dolutegravīrs Fenitoīns/Dolutegravīrs Okskarbazepīns/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ paredzams samazinājums, paredzams līdzīgs kopējās iedarbības samazinājums tam, kāds novērots, lietojot karbamazepīnu).	
Antihistamīna līdzekļi (histamīna H2 receptoru antagonisti)		
Ranitidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ir maz ticama.	Deva nav jāpielāgo.

Cimetidīns	Mijiedarbība nav pētīta. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ir maz ticama.	Deva nav jāpielāgo.
Citotoksiskie līdzekļi		
Kladribīns/Lamivudīns	Mijiedarbība nav pētīta. <i>In vitro</i> lamivudīns nomāc kladribīna intracelulāro fosforilēšanos, kā rezultātā, lietojot kombināciju klīniskos apstākļos, var rasties kladribīna efektivitātes zuduma risks. Arī dažas klīniskās atrades apliecina iespējamu mijiedarbību starp lamivudīnu un kladribīnu.	Dovato lietošana vienlaicīgi ar kladribīnu nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Dažādi		
<i>Sorbīts</i>		
Sorbīta šķīdums (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Lamivudīns	Vienreizēja lamivudīna perorālā šķīduma 300 mg deva. Lamivudīns: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Ja iespējams, jāizvairās no Dovato ilgstošas vienlaicīgas lietošanas ar sorbītu saturošām zālēm vai citiem osmotiskas darbības daudzvērtīgiem spirtiem vai monosaharīdu spirtiem (piemēram, ksilītu, mannītu, laktitolu, maltītu). Ja no ilgstošas vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, jāapsver biežāka HIV-1 vīrusu slodzes uzraudzība.
<i>Kālija kanāla blokētāji</i>		
Fampridīns (zināms arī kā dalfampridīns)/Dolutegravīrs	Fampridīns ↑	Vienlaicīga dolutegravīra lietošana var izraisīt krampjus paaugstinātas fampridīna koncentrācijas dēļ plazmā, kavējot OCT2 transportētāju; vienlaicīga lietošana nav pētīta. Fampridīna vienlaicīga lietošana ar Dovato ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
<i>Antacīdi un uztura bagātinātāji</i>		
Magniju/alumīniju saturoši antacīdi/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Kompleksa saistīšanās ar polivalentiem joniem)	Magniju/alumīniju saturoši antacīdi jālieto ar pienācīgu laika atstarpi no Dovato (vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms).

Kalciju saturoši uztura bagātinātāji/Dolutegravīrs (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ↓ 39% (Kompleksa saistīšanās ar polivalentiem joniem)	- Lietojot kopā ar uzturu, Dovato var lietot vienlaicīgi ar kalciju, dzelzi vai magniju saturošiem uztura bagātinātājiem vai multivitamīnu preparātiem. - Ja Dovato lieto tukšā dūšā, šādi uztura bagātinātāji jālieto vismaz 2 stundas pēc vai 6 stundas pirms Dovato.
Dzelzi saturoši uztura bagātinātāji/Dolutegravīrs (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ↓ 56% (Kompleksa saistīšanās ar polivalentiem joniem)	Norādīto dolutegravīra kopējās iedarbības samazinājumu novēroja, lietojot dolutegravīru un šos uztura bagātinātājus tukšā dūšā. Lietojot pēc ēšanas, kopējās iedarbības izmaiņas pēc lietošanas kopā ar kalciju vai dzelzi saturošiem uztura bagātinātājiem modificēja uztura ietekme, kā rezultātā kopējā iedarbība bija līdzīga tai, kāda novērota, lietojot dolutegravīru tukšā dūšā.
Multivitamīni (kuru sastāvā ir kalcijs, dzelzs un magnijs) /Dolutegravīrs (tukšā dūšā)	Dolutegravīrs ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Kompleksa saistīšanās ar polivalentiem joniem)	
<i>Protonu sūkņa inhibitori</i>		
Omeprazols	Dolutegravīrs ↔	Deva nav jāpielāgo.
<i>Kortikosteroīdi</i>		
Prednizons/Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Deva nav jāpielāgo.
<i>Pretidiabēta līdzekļi</i>		
Metformīns/Dolutegravīrs	Metformīns ↑ Dolutegravīrs ↔ Lietojot vienlaicīgi ar 50 mg dolutegravīra vienreiz dienā: Metformīns AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Lietojot vienlaicīgi ar 50 mg dolutegravīra divreiz dienā: Metformīns AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	Sākot un pārtraucot Dovato lietošanu vienlaicīgi ar metformīnu, jāapsver metformīna devas pielāgošana, lai uzturētu glikēmijas kontroli. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, lietojot vienlaicīgi ar Dovato, jāapsver metformīna devas pielāgošana, jo pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem paaugstinātas metformīna koncentrācijas dēļ ir palielināts laktacidzoes risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
<i>Augu izcelsmes līdzekļi</i>		
Divšķautņu asinszāle/ Dolutegravīrs	Dolutegravīrs ↓ (Nav pētīts, UGT1A1 un CYP3A enzīmu indukcijas dēļ paredzams samazinājums, paredzams līdzīgs kopējās iedarbības samazinājums tam, kāds novērots, lietojot karbamazepīnu).	Lietojot vienlaicīgi ar divšķautņu asinszāli, dolutegravīra ieteicamā deva ir 50 mg divreiz dienā. Tā kā Dovato ir fiksētas devas tablete, aptuveni 12 stundas pēc Dovato lietošanas visu divšķautņu asinszāles vienlaicīgas lietošanas laiku papildus jālieto dolutegravīra 50 mg tablete (šai devas pielāgošanai ir pieejama atsevišķa dolutegravīra zāļu forma, skatīt 4.2. apakšpunktu).

<i>Perorālie kontracepcijas līdzekļi</i>		
Etinilestradiols (EE) un norgestromīns (NGMN)/Dolutegravīrs	Dolutegravīra ietekme: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1%	Dolutegravīram nebija farmakodinamiskas ietekmes uz luteinizējošo hormonu (LH), folikulstimulējošo hormonu (FSH) un progesteronu. Lietojot vienlaicīgi ar Dovato, perorālo kontracepcijas līdzekļu deva nav jāpielāgo.
	Dolutegravīra ietekme: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti vienīgi pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dovato drīkst lietot grūtniecības laikā, ja tas ir klīniski nepieciešams.

Plaši par grūtniecēm iegūti dati (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu pēc šo zāļu lietošanas) liecina par to, ka dolutegravīra lietošanas dēļ nav radušās iedzimtas patoloģijas vai toksiska ietekme uz augli/jaundzimušo. Plaši par grūtniecēm iegūti dati (vairāk nekā 1000 grūtniecības iznākumu pēc šo zāļu lietošanas) liecina par to, ka lamivudīna lietošanas dēļ nav radušās iedzimtas patoloģijas vai toksiska ietekme uz augli/jaundzimušo.

Datu par šīs divkāršās kombinācijas lietošanu grūtniecības laikā nav vai tie ir ierobežoti (mazāk nekā 300 iedarbības rezultātu).

Divkāršās terapijas ar dolutegravīru un lamivudīnu drošums un efektivitāte grūtniecības laikā nav pētīta.

Divos Botsvānā (Tsepamo) un Svatini notikušos plašos novērošanas pētījumos par dzemdību iznākumiem (vairāk nekā 14 000 grūtniecību iznākumiem) iegūtie rezultāti un dati no citiem avotiem neliecina par palielinātu dolutegravīra iedarbības radītu nervu caurulītes defektu risku.

Nervu caurulītes defektu sastopamība vispārējā populācijā ir 0,5–1 gadījums starp 1000 dzīvi dzimušiem bērniem (0,05–0,1 %).

Tsepamo notikušā pētījuma rezultāti nenorāda uz būtiskām nervu caurulītes defektu sastopamības atšķirībām (0,11%) zīdaiņiem, kuru mātes bērna ieņemšanas laikā bija lietojušas dolutegravīru (vairāk nekā 9400 iedarbības gadījumu), salīdzinot ar tiem zīdaiņiem, kuru mātes bērna ieņemšanas laikā bija saņēmušas dolutegravīru nesaturošas pretretrovīrusu līdzekļu shēmas (0,11%) vai kuru mātēm nebija HIV infekcijas (0,07%).

Svatini notikušajā pētījumā ir novērota identiska nervu caurulītes defektu izplatība (0,08%) zīdaiņiem, kuru mātes bērna ieņemšanas laikā bija lietojušas dolutegravīru (vairāk nekā 4800 iedarbības gadījumu), un zīdaiņiem, kuru mātēm nebija HIV infekcijas (0,08%).

Analizētie Pretretrovīrusu zāļu ietekmei pakļauto grūtniecību reģistra (*Antiretroviral Pregnancy Registry, APR*) dati par vairāk nekā 1000 grūtniecībām, kuru pirmā trimestra laikā grūtnieces bija ārstētas ar dolutegravīru, un dati par vairāk nekā 5680 grūtniecībām, kuru pirmā trimestra laikā grūtnieces bija ārstētas ar lamivudīnu, salīdzinājumā ar fona sastopamību vai sastopamību ar HIV inficētām sievietēm nenorāda uz lielāku nozīmīgu iedzimtu defektu risku ne pēc dolutegravīra, ne lamivudīna lietošanas. APR dati par

dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas lietošanu grūtniecēm nav pieejami vai arī to apjoms ir ierobežots (ir pieejami dati par ietekmi uz mazāk nekā 300 grūtniecībām).

Dzīvnieku reproduktīvās toksikoloģijas pētījumos ar dolutegravīru nevēlamus attīstības iznākumus, tai skaitā nervu caurulītes defektus, nekonstatēja (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dolutegravīrs šķērso cilvēka placentu. Grūtniecēm ar HIV dolutegravīra koncentrācijas mediāna augļa nabassaitē bija aptuveni 1,3 reizes lielāka, salīdzinot ar koncentrāciju mātes perifērajā plazmā. Ir pierādīts, ka lamivudīns šķērso cilvēka placentu.

Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem nav pietiekama.

Dzīvniekiem veiktie pētījumi ar lamivudīnu liecināja par agrīnu embriju mirstības pieaugumu trušiem, bet ne žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Dzīvniekiem veiktie pētījumi liecināja, ka lamivudīns var nomākt šūnu DNS replikāciju (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šo atražu klīniskā nozīme nav zināma.

Mitohondriju disfunkcija

Pierādīts, ka nukleozīdu un nukleotīdu analogi *in vitro* un *in vivo* izraisa dažādas pakāpes mitohondriju bojājumu. Ir saņemti ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kuri *in utero* un/vai pēc dzimšanas pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Dolutegravīrs cilvēkam nelielā daudzumā izdalās mātes pienā (pierādīts, ka dolutegravīra koncentrācijas mātes pienā un mātes plazmā attiecības mediāna ir 0,033). Informācija par dolutegravīra ietekmi uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav pietiekama.

Pamatojoties uz vairāk nekā 200 mātes/bērna pāriem, kam ārstēta HIV infekcija, lamivudīna koncentrācija serumā to sieviešu ar krūti barotajiem zīdaiņiem, kurām tiek ārstēta HIV infekcija, ir ļoti zema (< 4% no koncentrācijas mātes serumā) un tā progresējoši pazeminās līdz nenosakāmam līmenim, kad ar krūti barotie zīdaiņi sasniedz 24 nedēļu vecumu. Dati par lamivudīna drošumu, lietojot bērniem līdz trīs mēnešu vecumam, nav pieejami.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas, sievietēm ar HIV ieteicams nebarot bērnus ar krūti.

Fertilitāte

Datu par dolutegravīra vai lamivudīna ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par dolutegravīra vai lamivudīna ietekmi uz vīriešu vai sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dovato neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāinformē, ka ārstēšanas laikā ar dolutegravīru ziņots par reiboni un miegainību. Izvērtējot pacienta spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus, jāņem vērā pacienta klīniskais stāvoklis un Dovato nevēlamo blakusparādību profils.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ir galvassāpes (3%), caureja (2%), slikta dūša (2%) un bezmiegs (2%).

Smagākā nevēlamā blakusparādība, par kuru ziņots, lietojot dolutegravīru, bija paaugstinātas jutības reakcija, kas ietvēra izsitumus un smagu ietekmi uz aknām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Klīniskajā pētījumā un pēcreģistrācijas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības ir norādītas 2. tabulā atbilstoši organisma sistēmai, orgānu grupai un absolūtajam biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

2. tabula. Dovato izraisīto nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulā, pamatojoties uz klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas laikā iegūto pieredzi ar Dovato un tā atsevišķajām sastāvdaļām

Biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija
Ļoti reti:	izolēta sarkano šūnu aplāzija
Nav zināms:	sideroblastiska anēmija ¹
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	paaugstināta jutība (skatīt 4.4. apakšpunktu), imūnsistēmas reaktivācijas sindroms (skatīt 4.4. apakšpunktu)
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Ļoti reti:	laktātacidoze
<i>Psīhiskie traucējumi:</i>	
Bieži:	depresija, trauksme, bezmiegs, patoloģiski sapņi
Retāk:	domas par pašnāvību*, pašnāvības mēģinājums*, panikas lēkme *īpaši pacientiem, kuriem iepriekš anamnēzē bijusi depresija vai psihiska slimība
Reti:	veikta pašnāvība* *īpaši pacientiem ar depresiju vai psihiskām slimībām anamnēzē
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	Galvassāpes
Bieži:	reibonis, miegainība
Ļoti reti:	perifēra neiropātija, parestēzija
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	slikta dūša, caureja
Bieži:	vemšana, meteorisms, vēdersāpes/nepatīkama sajūta vēderā
Reti:	Pankreatīts
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>	

Bieži:	alanīna aminotransferāzes (ALAT) un/vai aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās
Retāk:	Hepatīts
Reti:	akūta aknu mazspēja ² , paaugstināts bilirubīna līmenis ³
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	izsitumi, nieze, alopēcija
Reti:	angioedēma
<i>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:</i>	
Bieži:	artralģija, muskuļu bojājumi (tai skaitā mialģija)
Reti:	rabdomiolīze
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Bieži:	nogurums
<i>Izmeklējumi</i>	
Bieži:	kreatīnfosfokināzes (KFK) līmeņa paaugstināšanās, ķermeņa masas pieaugums
Reti:	amilāzes līmeņa paaugstināšanās
¹ Dolutegravīru saturošu shēmu lietotājiem ziņots par atgriezenisku sideroblastisku anēmiju. Dolutegravīra loma šajos gadījumos nav skaidra. ² Šī nevēlamā blakusparādība konstatēta, veicot kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem lietota dolutegravīra pēcreģistrācijas uzraudzību. Biezuma kategorija "reti" noteikta, pamatojoties uz pēcreģistrācijas ziņojumiem. ³ Līdz ar aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanos.	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Laboratorisko bioķīmisko rādītāju izmaiņas

Dolutegravīrs ir bijis saistīts ar kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanos ārstēšanas pirmajā nedēļā, lietojot vienlaicīgi ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem. Kreatinīna koncentrācija serumā paaugstinājās pirmajās četrās dolutegravīra un lamivudīna terapijas nedēļās un saglabājās stabila 48 nedēļas. Apvienotos GEMINI pētījumos pēc 48 terapijas nedēļām novēroja vidējo izmaiņu no pētījuma sākuma par 10,3 μmol/l (diapazons no -36,3 μmol/l līdz 55,7 μmol/l). Šīs izmaiņas ir saistītas ar dolutegravīra inhibējošo ietekmi uz kreatinīna nieru kanāliņu transportproteīniem. Izmaiņas netiek uzskatītas par klīniski nozīmīgām un neatspoguļo glomerulārās filtrācijas ātruma izmaiņas.

B vai C hepatīta vienlaicīga infekcija

Dolutegravīra kā vienīgā līdzekļa 3. fāzes pētījumos bija atļauts iekļaut pacientus ar vienlaicīgu B un/vai C hepatītu, ja sākotnējo aknu ķīmisko testu rezultāti 5 reizes nepārsniedza normas augšējo robežu (NAR). Kopumā drošuma profils pacientiem ar vienlaicīgu B un/vai C hepatītu bija līdzīgs kā pacientiem bez vienlaicīga B vai C hepatīta, lai gan ASAT un ALAT noviržu rādītāji vienlaicīga B un/vai C hepatīta apakšgrupā visām terapijas grupām bija lielāki. Uzsākot dolutegravīra lietošanu, dažām pētāmām personām ar vienlaicīgu B un/vai C hepatītu novēroja aknu ķīmisko rādītāju pieaugumu, kas atbilst imūnsistēmas reaktivācijas sindromam, īpaši tiem, kuriem B hepatīta ārstēšana bija pārtraukta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Osteonekroze

Saņemti ziņojumi par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārēji zināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV slimību vai CART ilgstošu lietošanu. Šo gadījumu biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūnās atbildes reakcijas sindroms

Ar HIV inficētiem pacientiem, kuriem ir smags imūndeficīts, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (CART) sākumā var novērot iekaisuma reakciju pret asimptomātisku vai reziduālu oportūnistisku infekciju. Ziņots arī par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts); tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks, un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Klīnisko pētījumu datu par Dovato ietekmi pediatriskajā populācijā nav. Atsevišķas sastāvdaļas ir pētītas pusaudžiem (12-17 g.v.).

Pamatojoties uz ierobežotiem pieejamiem datiem, kas iegūti ar dolutegravīru kā atsevišķi lietotu līdzekli vai ar lamivudīnu kā atsevišķi lietotu līdzekli kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem pusaudžu (12- 17 g.v.) ārstēšanai, nekonstatēja papildu nevēlamās blakusparādības līdztekus tām, kas novērotas pieaugušo populācijā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pēc dolutegravīra vai lamivudīna akūtas pārdozēšanas specifiski simptomi vai pazīmes nav konstatētas, izņemot tās, kas minētas kā nevēlamās blakusparādības.

Specifiskas ārstēšanas Dovato pārdozēšanas gadījumā nav. Pārdozēšanas gadījumā pacientam jāveic uzturoša ārstēšana un atbilstoša uzraudzība, ja nepieciešams. Tā kā lamivudīns ir dializējams, pārdozēšanas ārstēšanai var izmantot ilgstošu hemodialīzi, lai gan tās pielietojums nav pētīts. Tā kā dolutegravīrs lielā mērā saistās ar plazmas olbaltumvielām, maz ticams, ka to nozīmīgā daudzumā varēs izvadīt ar dialīzi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: sistēmiski lietojamie pretvīrusu līdzekļi, pretvīrusu līdzekļi HIV infekcijas ārstēšanai, kombinācijas. ATĶ kods: J05AR25

Darbības mehānisms

Dolutegravīrs nomāc HIV integrāzi, piesaistoties pie integrāzes aktīvā centra un bloķējot retrovīrusu dezoksiribonukleīnskābes (DNS) integrācijas pavediena pārnesei posmu, kas ir nozīmīgs HIV replikācijas ciklā.

Lamivudīns ar tā aktīvā metabolīta 5'-trifosfāta (TF) (citidīna analogs) starpniecību nomāc HIV-1 un HIV-2 reverso transkriptāzi, ievietojot monofosfāta formu vīrusa DNS ķēdē, kā rezultātā veidojas ķēdes pārrāvums. Lamivudīna trifosfāta afinitāte pret saimniekšūnas DNS polimerāzēm ir nozīmīgi mazāka.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pretvīrusu darbība šūnu kultūrā

Pierādīts, ka dolutegravīrs un lamivudīns nomāc HIV laboratorisko celmu un klīnisko izolātu replikāciju vairākos šūnu veidos, tai skaitā transformētās T šūnu līnijās, no monocītiem/makrofāgiem iegūtās līnijās un aktivēto perifēro asins mononukleāro šūnu (PBMC; *peripheral blood mononuclear cells*) un monocītu/makrofāgu primārajās kultūrās. Aktīvās vielas koncentrācija, kas nepieciešama vīrusu replikācijas ietekmēšanai par 50% (IC_{50} - puse no maksimālās inhibējošās koncentrācijas), mainījās atbilstoši vīrusa un saimniekšūnas tipam.

Dolutegravīra IC_{50} dažādiem laboratoriskiem celmiem, izmantojot PBMC, bija 0,5 nM, bet, izmantojot MT-4 šūnas, tā bija robežās no 0,7 līdz 2 nM. Līdzīgas IC_{50} novēroja klīniskiem izolātiem bez būtiskām atšķirībām starp apakštipiem; 24 HIV-1 izolātu panelī, kas ietver A, B, C, D, E, F un G apakštipus un O grupu, IC_{50} vidējā vērtība bija 0,2 nM (diapazons no 0,02 līdz 2,14). Vidējā IC_{50} 3 HIV-2 izolātiem bija 0,18 nM (diapazons no 0,09 līdz 0,61).

Lamivudīna IC_{50} mediāna vai vidējā vērtība pret HIV-1 laboratoriskajiem celmiem bija no 0,007 līdz 2,3 μ M. Lamivudīna vidējā IC_{50} pret HIV-2 laboratoriskajiem celmiem (LAV2 un EHO) bija no 0,16 līdz 0,51 μ M. Lamivudīna IC_{50} vērtības pret HIV-1 apakštipiem (A-G) bija diapazonā no 0,001 līdz 0,170 μ M, pret O grupu no 0,030 līdz 0,160 μ M un pret HIV-2 izolātiem no 0,002 līdz 0,120 μ M perifērās asins mononukleārās šūnās.

HIV-1 izolāti (CRF01_AE, n=12; CRF02_AG, n=12; un C apakštips vai CRF_AC, n=13) no 37 neārstētiem pacientiem Āfrikā un Āzijā bija jutīgi pret lamivudīnu (IC_{50} kārtas izmaiņas < 3,0). O grupas izolāti no pretvīrusu terapiju iepriekš nesaņēmušiem pacientiem, kuriem noteica lamivudīna iedarbību, bija ļoti jutīgi.

Cilvēka seruma ietekme

100% cilvēka serumā dolutegravīra iedarbības vidējā kārtas novirze bija 75 reizes liela, kā rezultātā proteīniem pielāgotā IC_{90} bija 0,064 μ g/ml. Lamivudīna farmakokinētika terapeitisko devu diapazonā ir lineāra un tam piemīt maza saistīšanās spēja ar plazmas proteīniem (mazāka par 36%).

Rezistence

Dovato lietošana indicēta tad, ja nav dokumentēta vai iespējama rezistence pret integrāzes inhibitoru grupu un pret lamivudīnu (skatīt 4.1. apakšpunktu). Informāciju par *in vitro* rezistenci un krustenisko rezistenci pret citiem integrāzes un NRTI grupas līdzekļiem skatīt dolutegravīra un lamivudīna ZA.

Nevienai no divpadsmit pētāmām personām dolutegravīra un lamivudīna grupā vai no deviņām pētāmām personām dolutegravīra un tenofovīra disoproksila/emtricitabīna FDK grupā, kuras līdz 144. nedēļai atbilda viroloģiskiem lietošanas pārtraukšanas kritērijiem GEMINI-1 (204861) un GEMINI-2 (205543) pētījumos, neradās ar terapiju saistīta rezistence pret integrāzes inhibitoru vai NRTI grupas līdzekļiem.

Iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri 2.b un 3. fāzes pētījumos saņēma dolutegravīru + 2 NRTI, nekonstatēja rezistences veidošanos pret integrāzes inhibitoru grupu vai pret NRTI grupu (n=1118 novērošanas ilgums 48-96 nedēļas).

Ietekme uz elektrokardiogrammu

Lietojot devas, kas klīnisko devu pārsniedz aptuveni trīs reizes, nekonstatēja nozīmīgu dolutegravīra ietekmi uz QTc intervālu. Līdzīgs pētījums ar lamivudīnu nebija veikts.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Preretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmušas pētāmās personas

Dovato efektivitāti apliecina dati, kas iegūti divos identiskos 148 nedēļu 3. fāzes randomizētos, dubultmaskētos, daudzcentru, paralēlu grupu vismaz līdzvērtības pierādīšanas kontrolētos pētījumos GEMINI-1 (204861) un GEMINI-2 (205543). Pētījumos ārstēšanu saņēma kopumā 1433 ar HIV-1 inficētas preretrovīrusu terapiju iepriekš nesaņēmušas pieaugušas pētāmās personas. Pētāmās personas iekļāva pētījumā, ja HIV-1RNS daudzums plazmā atlasses laikā bija no 1000 c/ml līdz $\leq 500\,000$ c/ml. Pētāmās personas randomizēja divu zāļu shēmas lietošanai, kas ietvēra 50 mg dolutegravīra un 300 mg lamivudīna vienreiz dienā vai 50 mg dolutegravīra un 245/500 mg tenofovīra disoproksila/emtricitabīna vienreiz dienā. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs katram GEMINI pētījumam bija tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS 48. nedēļā bija < 50 kopijas/ml (momentuzņēmuma algoritms ITT-E populācijai). Dubultmaskētā terapija tika turpināta līdz 96. nedēļai, pēc tam līdz 148. nedēļai tiks izmantota atklāta terapija.

Pētījuma sākumā apvienotā analīzē pētāmo personu vecuma mediāna bija 33 gadi, 15% bija sievietes, 69% bija baltās rases pārstāvji, 9% bija 3. stadija pēc CDC klasifikācijas (AIDS), 20% HIV-1 RNS bija $> 100\,000$ kopijas/ml un 8% CD4+ šūnu skaits bija mazāks par 200 šūnām/mm³; šie raksturojumi bija līdzīgi starp pētījumiem un terapijas grupām.

GEMINI-1 un GEMINI-2 pētījumos 48. nedēļas primārajā analīzē dolutegravīrs kopā ar lamivudīnu bija vismaz līdzvērtīgs dolutegravīra un tenofovīra disoproksila/emtricitabīna FDK. To apliecināja apvienotā analīze, skatīt 3. tabulu.

3. tabula. GEMINI randomizētās terapijas viroloģiskie iznākumi 48. nedēļā (*Snapshot algoritms*)

	GEMINI-1 un GEMINI-2 apvienotie dati*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml	91%	93%
Terapijas atšķirība[†] (95% ticamības intervāli)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Viroloģiskās atbildes reakcijas neesamība	3%	2%
<u>Iemesli</u>		
Dati atbilst intervālam un ≥ 50 kopijas/ml	1%	$< 1\%$
Lietošana pārtraukta neefektivitātes dēļ	$< 1\%$	$< 1\%$
Lietošana pārtraukta citu iemeslu dēļ un ≥ 50 kopijas/ml	$< 1\%$	$< 1\%$
Preretrovīrusu terapijas izmaiņa	$< 1\%$	$< 1\%$
Nav viroloģisko datu 48 nedēļu intervālā	6%	5%
<u>Iemesli</u>		
Dalība pētījumā pārtraukta nevēlama notikuma vai nāves dēļ	1%	2%
Dalība pētījumā pārtraukta citu iemeslu dēļ	4%	3%
Datu par norādīto periodu nav, bet turpina dalību pētījumā	$< 1\%$	0%
HIV-1 RNS < 50 kopijas/ml atbilstoši sākotnējām kovariātēm		
	n/N (%)	n/N (%)
Sākotnējā vīrusu slodze plazmā (kopijas/ml)		
$\leq 100\,000$	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
$> 100\,000$	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
Sākotnējais CD4+ skaits (šūnas/mm³)		
≤ 200	50/63 (79%)	51/55 (93%)
> 200	605/653 (93%)	618/662 (93%)
HIV-1 apakštips		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Cits	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)

Dzimums		
Vīrietis	555/603 (92%)	580/619 (94%)
Sieviete	100/113 (88%)	89/98 (91%)
Rase		
Baltā	451/484 (93%)	473/499 (95%)
Afroamerikāņi/afrikāņi/citi	204 /232 (88%)	196 / 218 (90%)

* Apvienotās analīzes rezultāti atbilst rezultātiem, kas iegūti atsevišķos pētījumos, kuros tika sasniegts primārais mērķa kritērijs (HIV-1 RNS plazmā < 50 kopijas/ml īpatsvara atšķirības 48. nedēļā, pamatojoties uz momentuzņēmuma algoritmu dolutegravīram un lamivudinam salīdzinājumā ar dolutegravīru un tenofovīra disoprosila/emtricitabīna FDK). Pielāgotā atšķirība bija -2,6 (95% TI: -6,7; 1,5) GEMINI-1 un -0,7 (95% TI: -4,3; 2,9) GEMINI-2 ar iepriekš noteiktu vismaz līdzvērtības robežu 10%.

† Pamatojoties uz CMH stratificētu analīzi, pielāgojot to šādiem sākotnējiem stratifikācijas faktoriem: HIV-1 RNS daudzums (≤100 000 c/ml salīdzinājumā ar >100 000 c/ml) un CD4+ šūnu skaits plazmā

(≤200 šūnas/mm³ salīdzinājumā ar >200 šūnām/mm³). Apvienotā analīze arī stratificēta atbilstoši pētījumam.

Novērtēts, izmantojot vismaz līdzvērtības robežu 10%.

N = pētāmo personu skaits katrā terapijas grupā

Pētījumos GEMINI 96. nedēļā un 144. nedēļā personu ar HIV-1 RNS plazmā < 50 kopijas/ml (*Snapshot*) īpatsvara procentos 95% TI zemākā robeža, kas koriģēta atbilstoši ārstēšanas atšķirībām, bija augstāka par vismaz līdzvērtīgu radītāju robežu 10%, kas redzams gan katra pētījuma datus atsevišķi, gan apvienotajos datus, skatīt 4. tabulu.

4. tabula. GEMINI randomizētās terapijas viroloģiskie iznākumi 96. un 144. nedēļā (*Snapshot* algoritms)

	GEMINI-1 un GEMINI-2 apvienotie dati*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96. nedēļa		144. nedēļa	
HIV-1 RNA <50 kopijas/ml	86%	90%	82%	84%
Terapijas atšķirība[†] (95% ticamības intervāli)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Viroloģiskās atbildes reakcijas neesamība	3%	2%	3%	3%
<u>Iemesli</u>				
Dati atbilst intervālam, ≥50 kopijas/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Lietošana pārtraukta neefektivitātes dēļ	1%	<1%	1%	<1%
Lietošana pārtraukta citu iemeslu dēļ, ≥50 kopijas/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Pretretrovīrusu terapijas izmaiņas	<1%	<1%	<1%	<1%
Nav viroloģisko datu 96/144 nedēļu intervālā	11%	9%	15%	14%
<u>Iemesli</u>				
Dalība pētījumā pārtraukta nevēlama notikuma vai nāves dēļ	3%	3%	4%	4%
Dalība pētījumā pārtraukta citu iemeslu dēļ	8%	5%	11%	9%
Nenotiek novērošana	3%	1%	3%	3%
Atsauca piekrišanu	3%	2%	4%	3%
Novirze no protokola	1%	1%	2%	1%
Ārsta lēmums	1%	<1%	2%	1%
Datu par norādīto periodu nav, bet turpina dalību pētījumā	0%	<1%	<1%	<1%

* Apvienotās analīzes rezultāti atbilst rezultātiem, kas iegūti atsevišķos pētījumos.

† Pamatojoties uz CMH stratificētu analīzi, pielāgojot to šādiem sākotnējiem stratifikācijas faktoriem: HIV-1 RNS daudzums (≤100 000 c/ml salīdzinājumā ar >100 000 c/ml) un CD4+ šūnu skaits (≤200 šūnas/mm³ salīdzinājumā

ar >200 šūnām/mm³). Apvienotā analīze arī stratificēta atbilstoši pētījumam. Novērtēts, izmantojot vismaz līdzvērtīgu rādītāju robežu 10%.

N = pētāmo personu skaits katrā terapijas grupā

CD4+ T šūnu skaita vidējais pieaugums 144. nedēļā bija 302 šūnas/mm³ dolutegravīra un lamivudīna grupā un 300 šūnas/mm³ dolutegravīra un tenofovīra/emtricitabīna grupā.

Pētāmās personas ar viroloģisko nomākumu

Dolutegravīra/ lamivudīna efektivitāti pētāmajām personām ar viroloģisko nomākumu apliecina dati, kas iegūti randomizētā, nemaskētā pētījumā (TANGO [204862]). Šajos pētījumos terapija tika pielietota kopumā 741 pieaugušai pētāmajai personai ar HIV-1 infekciju bez pierādījumiem par rezistenci pret NRTI vai integrāzes inhibitoru (INSTI) grupas zālēm, kuri saņēma stabilu shēmu uz tenofovīra alafenamīda bāzes (TBR) vīrusa nomākšanai. Pētāmās personas randomizēja attiecībā 1:1, lai tās saņemtu dolutegravīra/lamivudīna FDK vai turpinātu lietot TBR līdz 200 nedēļām. Randomizācija tika stratificēta pēc sākotnēji lietotā pamata līdzekļa grupas (proteāzes inhibitors [PI], INSTI vai nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitors [NNRTI]). Primārais efektivitātes vērtēšanas kritērijs bija tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām HIV-1 RNS daudzums plazmā bija ≥ 50 k./ml (viroloģiskas atbildes reakcijas iztrūkums), nosakot atbilstoši *FDA Snapshot* kategorijai 48. nedēļā (koriģējot atbilstoši randomizācijas stratifikācijas faktoram).

Pētījuma sākumā pētāmo personu vecuma mediāna bija 39 gadi, 8% bija sieviešu dzimuma, 21% bija citas, nevis baltās, rases pārstāvji, 5% ietilpa *CDC C* kategorijā (AIDS), un 98% pētāmo personu CD4+ šūnu skaits pētījuma sākumā bija ≥ 200 šūnu/mm³; šie raksturlielumi abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi. Pirms 1. dienas pētāmās personas bija saņēmušas ART aptuveni 3 gadus (mediāna). Aptuveni 80% pētāmo personu pētījuma sākumā lietoja TBR uz INSTI bāzes (galvenokārt elvitegravīru/k).

Primārajā 48 nedēļu analīzē konstatēja, ka dolutegravīrs/lamivudīns bija vismaz līdzvērtīgs TBR: viroloģiska neveiksme (HIV-1 RNS ≥ 50 k./ml) abās grupās bija $<1\%$ pētāmo personu (5. tabula).

5. tabula. Randomizētās terapijas viroloģiskie iznākumi pētījumā TANGO 48. nedēļā (*Snapshot* algoritms)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 RNS <50 kopijas/ml*	93%	93%
Viroloģiskās atbildes reakcijas iztrūkums (≥50 kopijas/ml)**	<1%	<1%
Atšķirība starp ārstēšanas grupām[†] (95% ticamības intervāli)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
<u>Viroloģiskās atbildes reakcijas iztrūkuma iemesli:</u>		
Dati logā un ≥50 kopijas/ml	0%	0%
Terapija pārtraukta efektivitātes trūkuma dēļ	0%	<1%
Terapija pārtraukta citu iemeslu dēļ un ≥50 kopijas/ml	<1%	0%
ART izmaiņas	0%	0%
<u>Viroloģisko datu iztrūkums 48. nedēļā</u>	7%	6%
<u>Iemesli</u>		
Nevēlamo blakusparādību vai nāves dēļ pārtraukta dalība pētījumā	3%	<1%
Citu iemeslu dēļ pārtraukta dalība pētījumā	3%	6%
Iztrūkstoši dati par konkrēto laika posmu, bet pētījumā	0%	<1%

*Pamatojoties uz vismaz līdzvērtīga efekta robežu 8%, DTG/3TC 48. nedēļā ir vismaz līdzvērtīgs TBR sekundārajā analizē (tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām sasniegta HIV-1 RNS daudzuma plazmā vērtība <50 kopijas/ml).

**Pamatojoties uz vismaz līdzvērtīga efekta robežu 4%, DTG/3TC 48. nedēļā ir vismaz līdzvērtīgs TBR primārajā analizē (tādu pētāmo personu īpatsvars, kurām sasniegta HIV-1 RNS daudzuma plazmā vērtība ≥50 k./ml).

†Pamatojoties uz CMH stratificēto analīzi, kas koriģēta atbilstoši trešā līdzekļa grupai pētījuma sākumā (PI, NNRTI, INSTI).

N = pētāmo personu skaits katrā ārstēšanas grupā; TBR = shēma uz tenofovīra alafenamīda bāzes.

Ārstēšanas iznākumi 48. nedēļā abās ārstēšanas grupās bija līdzīgi neatkarīgi no stratifikācijas faktoriem, sākotnēji lietotā trešā līdzekļa grupas un dažādās pacientu apakšgrupās, dalot pēc vecuma, dzimuma, rases, sākotnējā CD4+ šūnu skaita, HIV slimības stadijas pēc CDC klasifikācijas vai valsts. CD4+ šūnu skaita izmaiņas mediāna 48. nedēļā bija 22,5 šūnas/mm³ pētāmajām personām, kurām terapija tika mainīta uz dolutegravīru/lamivudīnu, un 11,0 šūnas/mm³ pētāmajām personām, kurām tika turpināta TBR.

96. nedēļā pētījumā TANGO, pētāmo personu ar HIV-1 RNS ≥50 c/ml (*Snapshot*) īpatsvars bija 0,3% un 1,1% attiecīgi dolutegravīra/lamivudīna un TBR grupās. Pamatojoties uz vismaz līdzvērtīga efekta robežu 4%, dolutegravīrs/lamivudīns bija vismaz līdzvērtīgs TBR, jo 95% TI augšējā robeža, koriģējot atbilstoši ārstēšanas atšķirībām (-2,0%; 0,4%), bija mazāka par 4% ITT E populācijā.

CD4+ T-šūnu skaita izmaiņas mediāna 96. nedēļā bija 61 šūna/mm³ dolutegravīra/lamivudīna grupā un 45 šūnas/mm³ TBR grupā.

144. nedēļā pētāmo personu ar HIV-1 RNS ≥ 50 kopiju/ml (*Snapshot*) īpatsvars dolutegravīra/lamivudīna un TBR grupā bija attiecīgi 0,3 % un 1,3 %. Pamatojoties uz vismaz līdzvērtīga efekta robežu 4 %, dolutegravīrs/lamivudīns joprojām bija vismaz līdzvērtīgs TBR, jo 95 % TI augšējā robeža, koriģējot atbilstoši ārstēšanas atšķirībām (-2,4 %, 0,2 %), ITT E populācijā bija < 4 %.

CD4+ T šūnu sākotnējā skaita izmaiņu mediāna 144. nedēļā bija 36 šūnas/mm³ dolutegravīra/lamivudīna grupā un 35 šūnas/mm³ TBR grupā.

Pediatriskā populācija

Dovato vai dolutegravīra un lamivudīna (kā atsevišķu līdzekļu) divkāršas kombinācijas efektivitāte bērniem vai pusaudžiem nav pētīta.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Dovato vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās HIV infekcijas ārstēšanā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot tukšā dūšā un salīdzinot Dovato ar 50 mg dolutegravīra un 300 mg lamivudīna vienlaicīgu lietošanu, dolutegravīram tika sasniegta bioekvivalence attiecībā uz $C_{\max}$. Lietojot Dovato, dolutegravīra AUC_{0-t} bija par 16% lielāks, nekā lietojot 50 mg dolutegravīra vienlaicīgi ar 300 mg lamivudīna. Šo pieaugumu neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Lietojot tukšā dūšā un salīdzinot Dovato ar 300 mg lamivudīna un 50 mg dolutegravīra vienlaicīgu lietošanu, lamivudīnam tika sasniegta bioekvivalence attiecībā uz AUC. Lietojot Dovato, lamivudīna $C_{\max}$ bija par 32% augstāka, nekā lietojot vienlaicīgi 300 mg lamivudīna un 50 mg dolutegravīra. Augstāku lamivudīna $C_{\max}$ neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Uzsūkšanās

Pēc iekšķīgas lietošanas dolutegravīrs un lamivudīns strauji uzsūcas. Dolutegravīra absolūtā biopieejamība nav noteikta. Iekšķīgi lietota lamivudīna absolūtā biopieejamība pieaugušajiem ir aptuveni 80-85%. Lietojot tukšā dūšā, Dovato laika līdz maksimālās koncentrācijas plazmā sasniegšanai ($t_{\max}$) mediāna ir 2,5 stundas dolutegravīram un 1,0 stunda lamivudīnam.

Dolutegravīra kopējā iedarbība veselām pētāmām personām un ar HIV-1 inficētām pētāmām personām kopumā bija līdzīga. Ar HIV-1 inficētām pieaugušām pētāmām personām pēc 50 mg dolutegravīra lietošanas vienreiz dienā līdzsvara stāvokļa farmakokinētiskie rādītāji (ģeometriskā vidējā vērtība [%CV]), pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzēm, bija $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{\max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ un $C_{\min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Pēc vairāku lamivudīna 300 mg devu iekšķīgas lietošanas vienreiz dienā septiņas dienas vidējā (CV) līdzsvara stāvokļa $C_{\max}$ ir 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26%), un vidējais (CV) $AUC_{(0-24)}$ ir 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21%).

Lietojot vienu Dovato tableti kopā ar treknu maltīti, dolutegravīra $AUC_{(0-\infty)}$ un $C_{\max}$ palielinājās par attiecīgi 33% un 21%, un lamivudīna $C_{\max}$ pazeminājās par 30%, salīdzinot ar lietošanu pēc ēšanas. Trekna maltīte neietekmēja lamivudīna $AUC_{(0-\infty)}$. Šīs izmaiņas nav klīniski nozīmīgas. Dovato var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Dolutegravīra šķietamais izklijes tilpums (V_d/F) ir 17-20 l. Lamivudīna intravenozie pētījumi liecināja, ka vidējais šķietamais izklijes tilpums ir 1,3 l/kg.

Pamatojoties uz *in vitro* datiem, dolutegravīrs plaši (>99%) saistās ar cilvēka plazmas proteīniem. Dolutegravīra saistīšanās ar plazmas proteīniem nav atkarīga no dolutegravīra koncentrācijas. Ar zālēm saistītas radioaktivitātes koncentrācijas attiecības starp pilnsinīm un plazmu bija no 0,441 līdz 0,535, kas liecina par minimālu radioaktivitātes saistību ar asins šūnu komponentiem. Ja albumīna līmenis serumā ir zems (<35 g/l), kā pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, palielinās dolutegravīra nesaistītā frakcija plazmā. *In vitro* lamivudīna farmakokinētika terapeitisko devu diapazonā ir lineāra, un tam piemīt ierobežota saistīšanās spēja ar plazmas proteīniem (< 16%- 36% ar seruma albumīnu).

Dolutegravīrs un lamivudīns ir konstatējami cerebrospinalajā šķidrumā (CSŠ). 13 iepriekš neārstētām pētāmām personām, kurām izmantoja stabilu dolutegravīru un abakavīru/lamivudīnu saturošu shēmu, dolutegravīra koncentrācija CSŠ vidēji bija 18 ng/ml (pielīdzināma nesaistītas vielas koncentrācijai plazmā un virs IC_{50}). Vidējā attiecība starp lamivudīna koncentrāciju CSŠ un serumā 2-4 stundas pēc iekšķīgas

lietošanas bija aptuveni 12%. Patiesais apjoms, kādā lamivudīns iekļūst CNS, un tā saistība ar klīnisko efektivitāti nav zināma.

Dolutegravīrs ir konstatējams sieviešu un vīriešu dzimumorgānos. AUC cervikovaginālajā šķidrumā, dzemdes kakla audos un maksts audos bija 6-10% no atbilstošā AUC plazmā līdzsvara stāvoklī. AUC spermā un taisnās zarnas audos bija attiecīgi 7% un 17% no atbilstošā AUC plazmā līdzsvara stāvoklī.

Biotransformācija

Dolutegravīru metabolizē galvenokārt UGT1A1 un nedaudz CYP3A (9,7% no kopējās devas, kas lietota cilvēkam masas līdzsvara pētījumā). Dolutegravīrs ir galvenais cirkulējošais plazmā konstatētais savienojums, nemainīta aktīvā viela caur nierēm izdalās maz (< 1% devas). 53% kopējās iekšķīgi lietotās devas izdalās nemainītā veidā ar izkārnījumiem. Nav zināms, vai visu šo daudzumu vai tā daļu veido neabsorbēta aktīvā viela vai glikuronidēta konjugāta ekskrecija ar žulti. Glikuronidētais konjugāts var tikt sadalīts tālāk, zarnu lūmenā veidojot pamatsavienojumu. 32% no kopējās perorālās devas izdalās urīnā, par ko liecina dolutegravīra glikuronīds (18,9% no kopējās devas), N-dealkilācijas metabolīts (3,6% no kopējās devas) un metabolīts, kas izveidojies, notiekot benziloglekļa oksidācijai (3,0% no kopējās devas).

Lamivudīna metabolisms veido nelielu eliminācijas daļu. Lamivudīns tiek izvadīts galvenokārt nemainīta lamivudīna ekskrecijas veidā caur nierēm. Metaboliskas zāļu mijiedarbības iespējamība ar lamivudīnu ir maza, jo metabolisms aknās ir mazizteikts (5-10%).

Zāļu mijiedarbība

In vitro dolutegravīram nekonstatēja tiešu vai vāju inhibējošu ietekmi ($IC_{50} > 50 \mu M$) uz citohroma P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 vai UGT2B7 enzīmiem vai uz P-gp, BCRP, BSEP, organisko anjonu transportpolipeptīdu (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, ar rezistenci pret vairākām zālēm saistīto proteīnu (MRP) 2 vai MRP4. *In vitro* dolutegravīrs neinducēja CYP1A2, CYP2B6 vai CYP3A4. Pamatojoties uz šiem datiem, nav paredzams, ka dolutegravīrs ietekmēs tādu zāļu farmakokinētiku, kuras ir nozīmīgu enzīmu vai transportproteīnu substrāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

In vitro dolutegravīrs nebija cilvēka OATP 1B1, OATP 1B3 vai OCT 1 substrāts.

In vitro lamivudīns neinhibēja un neinducēja CYP enzīmus (piemēram, CYP3A4, CYP2C9 vai CYP2D6) un tam nekonstatēja spēju inhibēt OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 vai MATE2-K vai tā bija vāja. Tādēļ nav paredzams, ka lamivudīns ietekmēs to zāļu koncentrāciju plazmā, kuras ir šo enzīmu vai transportproteīnu substrāti.

CYP enzīmi neveica nozīmīgu lamivudīna metabolismu.

Eliminācija

Dolutegravīra terminālais eliminācijas pusperiods ir ~14 stundas. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiskās analīzi, šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) ar HIV inficētiem pacientiem ir aptuveni 1 l/h.

Novērotais lamivudīna eliminācijas pusperiods ir 18-19 stundas. Pacientiem, kuri saņem 300 mg lamivudīna vienreiz dienā, lamivudīna-TP terminālais intracelulārais pusperiods bija 16-19 stundas. Lamivudīna vidējais sistēmiskais klīrenss ir aptuveni 0,32 l/h/kg, ko nodrošina galvenokārt renālais klīrenss (> 70%) ar organisko katjonu transportsistēmas starpniecību. Pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem liecina, ka nieru darbības traucējumi ietekmē lamivudīna elimināciju. Pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min, jāsamazina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

Randomizētā devas noteikšanas pētījumā ar dolutegravīra monoterapiju ārstētām ar HIV-1 inficētām pētāmām personām (ING111521) konstatēja strauju un no devas atkarīgu pretvīrusu iedarbību. Lietojot 50 mg devu, vidējais HIV-1 RNS samazinājums 11. dienā bija 2,5 log₁₀. Šī pretvīrusu atbildes reakcija saglabājās 3-4 dienas pēc pēdējās devas lietošanas 50 mg grupā.

Īpašas pacientu populācijas

Bērni

Dolutegravīra farmakokinētika 10 pretretrovīrusu terapiju iepriekš saņēmušiem ar HIV-1 inficētiem pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem) liecināja, ka 50 mg dolutegravīra vienreiz dienā radīja līdzīgu dolutegravīra kopējo iedarbību tai, kāda novērota pieaugušajiem, kuri saņēma 50 mg dolutegravīra vienreiz dienā.

Dati par pusaudžiem, kuri saņem 300 mg lamivudīna dienā, ir ierobežoti. Farmakokinētikas raksturlielumi ir līdzīgi kā pieaugušajiem konstatētie.

Gados vecāki cilvēki

Dolutegravīra populācijas farmakokinētikas analīze, izmantojot datus par ar HIV-1 inficētiem pieaugušajiem, liecināja, ka vecums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz dolutegravīra kopējo iedarbību.

Dati par dolutegravīra un lamivudīna farmakokinētiku > 65 gadus vecām pētāmām personām ir ierobežoti.

Nieru darbības traucējumi

Farmakokinētikas dati ir iegūti par dolutegravīru un lamivudīnu atsevišķi.

Nemainītas aktīvās vielas izvadīšana caur nierēm ir neliels dolutegravīra eliminācijas ceļš. Dolutegravīra farmakokinētikas pētījumu veica pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{Cr} <30 ml/min). Klīniski nozīmīgas farmakokinētikas atšķirības starp pētāmām personām ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CL_{Cr} <30 ml/min) un atbilstošām veselām pētāmām personām nekonstatēja. Dolutegravīrs nav pētīts pacientiem, kuriem veic dialīzi, tomēr kopējās iedarbības atšķirības nav paredzamas.

Ar lamivudīnu veiktie pētījumi liecina, ka pacientiem ar nieru disfunkciju samazināta klīrensa dēļ ir paaugstināta tā koncentrācija plazmā (AUC).

Ņemot vērā par lamivudīnu iegūtos datus, Dovato nav ieteicams lietot pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 30 ml/min.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas dati ir iegūti par dolutegravīru un lamivudīnu atsevišķi.

Dolutegravīra metabolisms un eliminācija notiek galvenokārt aknās. Vienreizēju dolutegravīra 50 mg devu lietoja 8 pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un 8 atbilstošām veselām pieaugušām kontroles personām. Lai gan dolutegravīra kopējā koncentrācija plazmā bija līdzīga, pētāmām personām ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem novēroja nesaistītā dolutegravīra kopējās iedarbības palielināšanos 1,5-2 reizes, salīdzinot ar veselām kontroles personām. Uzskata, ka pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem deva nav jāpielāgo. Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz dolutegravīra farmakokinētiku nav pētīta.

Dati, kas iegūti par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem, liecina, ka aknu darbības traucējumi būtiski neietekmē lamivudīna farmakokinētiku.

Zāles metabolizējošo enzīmu polimorfisms

Nav pierādījumu, ka bieži sastopamais zāles metabolizējošo enzīmu polimorfisms izmainītu dolutegravīra farmakokinētiku klīniski nozīmīgā apjomā. Metaanalīzē, izmantojot farmakogenomikas paraugus, kas

klīniskajos pētījumos paņemti veselām pētāmām personām, pētāmām personām ar UGT1A1 (n=7) genotipiem un vāju dolutegravīra metabolismu, dolutegravīra klīrenss bija par 32% mazāks un AUC par 46% lielāks nekā pētāmām personām, kurām bija ar normālu UGT1A1 īstenotu metabolismu saistīti genotipi (n=41).

Dzimums

Populācijas FK analīzes, izmantojot apvienotos farmakokinētikas datus no klīniskajiem pētījumiem, kuros dolutegravīru vai lamivudīnu lietoja pieaugušajiem kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, neliecināja par klīniski nozīmīgu dzimuma ietekmi uz dolutegravīra vai lamivudīna kopējo iedarbību. Nav pierādījumu, ka dzimuma ietekmes dēļ uz FK rādītājiem būtu jāpielāgo dolutegravīra vai lamivudīna deva.

Rase

Populācijas FK analīzes, izmantojot apvienotos farmakokinētikas datus no klīniskajiem pētījumiem, kuros dolutegravīru lietoja pieaugušajiem kombinācijā ar citiem pretretrovīrusu līdzekļiem, neliecināja par klīniski nozīmīgu rases ietekmi uz dolutegravīra kopējo iedarbību. Dolutegravīra farmakokinētika pēc vienreizējas devas perorālas lietošanas Japānā dzīvojošām pētāmām personām ir līdzīga tiem parametriem, kas novēroti rietumvalstīs (ASV) dzīvojošām pētāmām personām. Nav pierādījumu, ka rases ietekmes dēļ uz FK rādītājiem būtu jāpielāgo dolutegravīra vai lamivudīna deva.

B vai C hepatīta vienlaicīga infekcija

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vienlaicīga C hepatīta vīrusa infekcija neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz dolutegravīra kopējo iedarbību. Dati par farmakokinētiku personām ar vienlaicīgu B hepatītu ir ierobežoti (skatīt 4.4. apakšpunktu),

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Dati par dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas ietekmi dzīvniekiem nav pieejami.

Kancerogēnēze un mutagēnēze

Dolutegravīrs nebija mutagēns vai klastogēns, izmantojot *in vitro* testus baktērijām un zīdītāju šūnu kultūrām, kā arī *in vivo* graužēju kodoliņu testā. Lamivudīns nebija mutagēns baktēriju testos, bet tāpat kā citi nukleozīdu analogi, tas inhibē šūnu DNS replikāciju *in vitro* zīdītāju testos, piemēram, peļu limfomas testā. Divu ar lamivudīnu *in vivo* veiktu žurku kodoliņu testu rezultāti bija negatīvi. Lamivudīnam nav konstatēta genotoksiska iedarbība *in vivo* pētījumos.

Dolutegravīra un lamivudīna kombinācijas kancerogēnais potenciāls nav pētīts. Ilgtermiņa pētījumos pelēm un žurkām dolutegravīrs nebija kancerogēns. Ilgstošos perorālos kancerogenitātes pētījumos žurkām un pelēm lamivudīnam nekonstatēja kancerogēnu ietekmi.

Reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos dzīvniekiem dolutegravīram un lamivudīnam pierādīta spēja šķērsot placentu.

Dolutegravīra iekšķīga lietošana grūsnām žurkām līdz 1000 mg/kg dienas devās laikā no 6. līdz 17. grūsnības dienai neradīja toksisku ietekmi uz mātīti, toksisku ietekmi uz attīstību vai teratogenitāti (37,2 reizes lielāka klīniskā iedarbība par to, ko rada 50 mg cilvēkam, pamatojoties uz AUC pēc vienreizējas devas lietošanas tukšā dūšā). Dolutegravīra iekšķīga lietošana grūsnēm trušiem līdz 1000 mg/kg dienas devās laikā no 6. līdz 18. grūsnības dienai neradīja toksisku ietekmi uz attīstību vai teratogenitāti (0,55 reizes lielāka klīniskā iedarbība par to, ko rada 50 mg cilvēkam, pamatojoties uz AUC pēc vienreizējas devas lietošanas tukšā dūšā). Trušiem toksisku ietekmi uz mātīti (samazinātu uztura patēriņu, maz izkārnījumu/urīna vai to neesamību, nomāktu pieņemšanos svarā) novēroja, lietojot 1000 mg/kg (kas rada 0,55 reizes lielāku kopējo klīnisko iedarbību nekā 50 mg cilvēkam, pamatojoties uz AUC pēc vienreizējas devas lietošanas tukšā dūšā).

Pētījumos ar dzīvniekiem lamivudīns nebija teratogēns, taču bija norādes par palielinātu agrīnu embriju bojāeju trušiem pie salīdzinoši mazas sistēmiskas kopējās iedarbības salīdzinājumā ar to, kas sasniegta cilvēkiem. Līdzīgu ietekmi žurkām nekonstatēja pat pie ļoti augstas sistēmiskās kopējās iedarbības.

Fertilitātes pētījumos žurkām pierādīts, ka dolutegravīrs vai lamivudīns neietekmē tēviņu vai mātīšu fertilitāti.

Atkārtotu devu toksicitāte

Ilgstošas lielu dolutegravīra dienas devu lietošanas ietekme ir novērtēta atkārtotas perorālas devas toksicitātes pētījumos žurkām (līdz 26 nedēļām) un pērtiķiem (līdz 38 nedēļām). Dolutegravīra galvenā ietekme bija gastrointestināla nepanesamība vai kairinājums žurkām un pērtiķiem, lietojot devas, kas rada tādu sistēmisku kopējo iedarbību, kas attiecīgi aptuveni 28,5 un 1,1 reizes pārsniedz 50 mg devas radīto klīnisko kopējo iedarbību cilvēkam pēc vienreizējas devas lietošanas tukšā dūšā, pamatojoties uz AUC. Tā kā uzskata, ka gastrointestinālās (GI) nepanesamības cēlonis ir aktīvās vielas lokāla lietošana, drošuma raksturošanai šīs toksicitātes gadījumā piemērota ir mg/kg vai mg/m² rādījumu izmantošana. GI nepanesamība pērtiķiem radās pie devas, kas līdzvērtīga 30 reižu lielākai devai par cilvēkam lietoto mg/kg veidā izteikto devu (pamatojoties uz 50 kg smagu cilvēku) un 11 reižu lielākai devai par cilvēkam lietoto mg/m² veidā izteikto devu kopējai dienas klīniskajai devai 50 mg.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts
Mannīts (E421)
Povidons (K29/32)
Nātrija stearilfumarāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)
Makrogols
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojams.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pudeles iepakojums

4 gadi.

Blisteru iepakojums

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Pudeles iepakojums

Necaurspīdīgas, baltas ABPE (augsta blīvuma polietilēna) pudeles, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu polipropilēna vāciņu, kuram ir ar polietilēnu pārklāts ar indukcijas siltumu apstrādāts ieliktnis. Katrā iepakojumā ir viena pudele ar 30 apvalkotām tabletēm.

Vairāku kastīšu iepakojums satur 90 apvalkotās tabletes (3 pudeļu iepakojumi pa 30 tabletēm).

Blisteru iepakojums

Blisteru plāksnītes sastāv no poli(hlortrifluoroetilēna) (PHTFE), abas puses laminētas ar polivinilhlorīda (PVH) plēvi, ar bērniem necaurspiežamu alumīnija folijas pārklājumu. Katrs 30 apvalkotu tablešu blisteru iepakojums sastāv no četrām blisteru plāksnītēm pa 7 apvalkotām tabletēm un vienas blisteru plāksnītes ar 2 apvalkotām tabletēm.

Vairāku kastīšu iepakojums satur 90 apvalkotās tabletes (3 blisteru iepakojumi pa 30 tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 1. jūlijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 21. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELES KASTĪTE (TIKAI ATSEVIŠĶIEM IEPAKOJUMIEM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dovato 50 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra un 300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1370/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

dovato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**PUDELES KASTĪTE (TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMIEM - AR *BLUE BOX*)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dovato 50 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra un 300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 tabletes (3 iepakojumi pa 30 tabletēm)

3×30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1370/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

dovato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PUDELES STARPKASTĪTE (BEZ *BLUE BOX* – VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA DAĻA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovato 50 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra un 300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa, nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1370/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

dovato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA**PUDELES ETIĶETE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dovato 50 mg/300 mg tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra un 300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

ViiV Healthcare BV

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**BLISTERU IEPAKOJUMA KASTĪTE (TIKAI ATSEVIŠĶIEM IEPAKOJUMIEM)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Dovato 50 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, un 300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

30 tabletes

×4 Teksts, kas saistīts ar piktogrammu 7 tablešu blisterim

×1 Teksts, kas saistīts ar piktogrammu 2 tablešu blisterim

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1370/003

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

dovato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.>

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU ĀRĒJĀ KASTĪTE (TIKAI VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMIEM - AR *BLUE BOX*)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovato 50 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, un 300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 (3 iepakojumi pa 30) tabletes

3×30 tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1370/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

dovato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU IEPAKOJUMA STARPKASTĪTE (BEZ *BLUE BOX* – VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA SASTĀVDAĻA)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovato 50 mg/300 mg apvalkotās tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra, un 300 mg lamivudīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nepārdot atsevišķi.

×4 Teksts, kas saistīts ar piktogrammu 7 tablešu blisterim

×1 Teksts, kas saistīts ar piktogrammu 2 tablešu blisterim

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/19/1370/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

dovato

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU MARKĒJUMS (7 tablešu blisteriepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovato 50 mg/300 mg tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

ViiV Healthcare BV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

P.
O.
T.
C.
Pk.
S.
Sv.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

BLISTERU MARKĒJUMS (2 tablešu blisteriepakojums)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Dovato 50 mg/300 mg tabletes
dolutegravirum/lamivudinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

ViiV Healthcare BV

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Diena Iekļauts tukšs laukums nedēļas dienas ierakstīšanai
Diena Iekļauts tukšs laukums nedēļas dienas ierakstīšanai

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Dovato 50 mg/300 mg apvalkotās tabletes *dolutegravirum/lamivudinum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas vēl kādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet to citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Dovato un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Dovato lietošanas
3. Kā lietot Dovato
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Dovato
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Dovato un kādam nolūkam to lieto

Dovato ir zāles, kas satur divas aktīvās sastāvdaļas, kuras lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai - dolutegravīru un lamivudīnu. Dolutegravīrs pieder pie pretretrovīrusu zālēm, kuras sauc par *integrāzes inhibitoriem* (INI), bet lamivudīns pieder pie pretretrovīrusu zālēm, kuras sauc par *nukleozīdu analoģu reversās transkriptāzes inhibitoriem* (NRTI).

Dovato lieto HIV infekcijas ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg.

Ar Dovato nav iespējams izārstēt HIV infekciju; šīs zāles notur vīrusu Jūsu organismā zemā līmenī. Tās palīdz uzturēt CD4 šūnu skaitu Jūsu asinīs. CD4 šūnas ir balto asins šūnu paveids, kas ir nozīmīgs palīgs organismam cīņā ar infekciju.

Visi cilvēki uz ārstēšanu ar Dovato nereaģē vienādi. Jūsu ārsts uzraudzīs ārstēšanas efektivitāti.

2. Kas Jums jāzina pirms Dovato lietošanas

Nelietojiet Dovato šādos gadījumos:

- ja Jums ir **alerģija** (*paaugstināta jutība*) pret dolutegravīru, lamivudīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūs lietojat zāles, kuru nosaukums ir **fampridīns** (zināms arī kā dalfampridīns; to lieto multiplās sklerozes gadījumā).

→ Ja domājat, ka kaut kas no tā attiecas uz Jums, **pastāstiet ārstam**.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto Dovato vai citus kombinētus līdzekļus HIV infekcijas ārstēšanai, ir lielāks būtisku blakusparādību risks nekā citiem. Jums jāzina par papildu risku:

- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība;

- ja Jums kādreiz ir bijusi aknu slimība, tai skaitā B vai C hepatīts (ja Jums ir B hepatīts, nepārtrauciet Dovato lietošanu, kamēr neesat konsultējies ar ārstu, jo hepatīts var atjaunoties);
- ja Jums ir nieru darbības traucējumi.

→ Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, **pirms Dovato lietošanas konsultējieties ar ārstu**. Jums šo zāļu lietošanas laikā var būt nepieciešamas papildu pārbaudes, tai skaitā asins analīzes. Vairāk informācijas skatīt 4. punktā.

Alerģiskas reakcijas

Dovato satur dolutegravīru. Dolutegravīrs var izraisīt smagu alerģisku reakciju, kuru sauc par *paaugstinātas jutības reakciju*. Jums jāzina, kādām nozīmīgām pazīmēm un simptomiem ir jāpievērš uzmanība Dovato lietošanas laikā.

→ **Izlasiet informāciju "Alerģiskas reakcijas"** šīs instrukcijas 4. punktā.

Pievērsiet uzmanību nozīmīgiem simptomiem

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto zāles HIV infekcijas ārstēšanai, rodas citi traucējumi, kuri var būt būtiski. Tie ir:

- infekciju un iekaisuma simptomi;
- locītavu sāpes, stīvums un kaulu izmaiņas.

Jums jāzina, kādām nozīmīgām pazīmēm un simptomiem ir jāpievērš uzmanība Dovato lietošanas laikā.

→ **Izlasiet informāciju "Citas iespējamās blakusparādības"** šīs instrukcijas 4. punktā.

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav paredzētas lietošanai bērniem līdz 12 gadu vecumam un pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg, jo tās šiem pacientiem nav pētītas.

Citas zāles un Dovato

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Nelietojiet Dovato kopā ar šādām zālēm:

- fampridīnu (zināms arī kā dalfampridīns), ko lieto **multiplās sklerozes** gadījumā.

Dažas zāles var ietekmēt Dovato iedarbību vai palielināt Jums blakusparādību iespējamību. Dovato var ietekmēt arī dažu citu zāļu iedarbību.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šajā sarakstā minētajām zālēm:

- metformīnu **cukura diabēta** ārstēšanai;
- **antacīdus gremošanas traucējumu** un **grēmu** ārstēšanai. **Nelietojiet antacīdu** 6 stundu laikā pirms Dovato lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc Dovato lietošanas (skatīt arī 3. punktu "Kā lietot Dovato");
- kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus. **Ja Jūs lietojat Dovato kopā ar uzturu**, Jūs kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus varat lietot vienlaicīgi ar Dovato. **Ja Jūs nelietojat Dovato kopā ar uzturu, nelietojat kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus** 6 stundu laikā pirms Dovato lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc tā lietošanas (skatīt arī 3. punktu "Kā lietot Dovato");
- emtricitabīnu, etravirīnu, efavirenzu, nevirapīnu vai tipranavīru/ritonavīru **HIV infekcijas** ārstēšanai;
- regulāri sorbītu un citus cukura spirtus (piemēram, ksilītu, mannītu, laktitolu vai maltītu) saturošas zāles (parasti šķidrumus);
- kladribīnu **leikozes** vai **multiplās sklerozes** ārstēšanai;
- rifampicīnu tuberkulozes (TB) un citu **bakteriālu infekciju** ārstēšanai;
- fenitoīnu un fenobarbitālu **epilepsijas** ārstēšanai;
- okskarbazepīnu un karbamazepīnu **epilepsijas** vai **bipolāru traucējumu** ārstēšanai;
- **divšķautņņu asinszāli** (*Hypericum perforatum*), augu izcelsmes līdzekli **depresijas** ārstēšanai.

→ **Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam**, ja lietojat kādas no šīm zālēm. Ārsts var nolemt pielāgot zāļu devu vai nozīmēt papildu pārbaudes.

Grūtniecība

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību:

→ **aprunājieties ar ārstu** par Dovato lietošanas risku un ieguvumu.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums iestājas grūtniecība vai Jūs plānojat grūtniecību. Ārsts pārskatīs Jūsu ārstēšanu. Nepārtrauciet Dovato lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu, jo tas var nodarīt kaitējumu Jums un Jūsu nedzimušajam bērnam.

Barošana ar krūti

Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo ar mātes pienu bērnam var tik nodota HIV infekcija.

Arī neliels daudzums Dovato sastāvdaļu var izdalīties mātes pienā.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, **tas jāapspriež ar ārstu, cik drīz vien iespējams**.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dovato var izraisīt reiboni un citas blakusparādības, kas mazina Jūsu modrību.

→ Nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet mehānismus, ja īsti nezināt, vai Jums nav šīs blakusparādības.

Dovato satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) vienā tabletē, t.i., - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

3. Kā lietot Dovato

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Dovato ieteicamā deva ir **viena tablete vienreiz dienā**.

Norijiet tableti, uzdzerot nelielu daudz šķidruma. Dovato var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Dovato 30 dienu blisteriekavojumā ir četras 7 tablešu blistera plāksnītes un viena 2 tablešu blistera plāksnīte. Lai palīdzētu izsekot zāļu lietošanai 30 dienu laikā, 7 tablešu blistera plāksnītēm ir uzdrukātas nedēļas dienas, un uz 2 tablešu blistera plāksnītes ir divi tukši laukumi, kuros varat ierakstīt attiecīgo dienu.

Lietošana pusaudžiem

12-17 gadus veci pusaudži, kuri sver vismaz 40 kg, var lietot pieaugušo devu pa vienai tabletei vienreiz dienā.

Antacīdi

Antacīdi, kurus lieto gremošanas traucējumu un grēmu ārstēšanai, var pārtraukt Dovato uzsūkšanos organismā un mazināt tā efektivitāti.

Nelietojiet antacīdu 6 stundu laikā pirms Dovato lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc tā lietošanas. Jūs vienlaicīgi ar Dovato varat lietot citas skābes līmeni pazeminošas zāles, piemēram, ranitidīnu un omeprazolu.

→ Konsultējieties ar ārstu, lai uzzinātu vairāk par skābes līmeni pazeminošo zāļu lietošanu vienlaicīgi ar Dovato.

Kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīnu preparāti

Kalciju, dzelzi vai magniju saturoši uztura bagātinātāji vai multivitamīnu preparāti var pārtraukt Dovato uzsūkšanos organismā un mazināt tā efektivitāti.

Ja Jūs lietojat Dovato kopā ar uzturu, Jūs kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus varat lietot vienlaicīgi ar Dovato. **Ja Jūs nelietojat Dovato kopā ar uzturu,**

nelietojiet kalciju, dzelzi vai magniju saturošus uztura bagātinātājus vai multivitamīnu preparātus 6 stundu laikā pirms Dovato lietošanas vai vismaz 2 stundas pēc tā lietošanas.

→ Konsultējieties ar ārstu, lai saņemtu papildu informāciju par kalciju, dzelzi vai magniju saturošu uztura bagātinātāju vai multivitamīnu preparātu lietošanu kopā ar Dovato.

Ja esat lietojis Dovato vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz Dovato tablešu, **konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu**. Ja iespējams, parādiet viņiem Dovato iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Dovato

Ja esat izlaidis devu, lietojiet to, tiklīdz par to atceraties. Bet, ja nākamā deva jālieto 4 stundu laikā, izlaidiet aizmirsto devu un lietojiet nākamo devu ierastajā laikā. Pēc tam turpiniet ārstēšanu, kā iepriekš.

→ **Nelietojiet divkāršu devu**, lai kompensētu aizmirsto devu.

Nepārtrauciet Dovato lietošanu, ja neesat konsultējies ar ārstu

Lietojiet Dovato, kamēr ārsts Jums tās iesaka. Nepārtrauciet lietošanu, ja ārsts Jums to neliek darīt. Dovato lietošanas pārtraukšana var ietekmēt Jūsu veselību un turpmākās terapijas iedarbību.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas, **tādēļ ir ļoti svarīgi pastāstīt ārstam par visām Jūsu veselības izmaiņām.**

Alerģiskas reakcijas

Dovato satur dolutegravīru. Dolutegravīrs var izraisīt smagu alerģisku reakciju, kuru sauc par *paaugstinātas jutības reakciju*. Šī ir retāk sastopama reakcija (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem) dolutegravīra lietotājiem.

Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- izsitumi uz ādas;
- augsta temperatūra (*drudzis*);
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai muti (*angioedēma*) un apgrūtina elpošanu;
- muskuļu vai locītavu sāpes.

→ **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu.** Ārsts var nolemt veikt pārbaudes, lai pārbaudītu Jūsu aknas, nieres vai asinis, un var norādīt Jums, ka ir jāpārtrauc Dovato lietošana.

Ļoti bieži sastopamas blakusparādības

Tās var skart **vairāk nekā 1 no 10** cilvēkiem:

- galvassāpes;
- caureja;
- slikta dūša.

Bieži sastopamas blakusparādības

Tās var skart **ne vairāk kā 1 no 10** cilvēkiem:

- depresija (dziļas skumjas un nevērtības sajūta);
- izsitumi;
- nieze;
- vemšana;
- sāpes vai nepatīkama sajūta vēderā;
- ķermeņa masas pieaugums;
- meteorisms;
- reibonis;
- miegainība;
- miega traucējumi (*bezmiegs*);

- patoloģiski sapņi;
- enerģijas trūkums (*nogurums*);
- matu izkrišana;
- trauksme;
- locītavu sāpes;
- muskuļu sāpes.

Bieži sastopamas blakusparādības, kas var tikt konstatētas asins analīzēs:

- paaugstināts aknu enzīmu (*aminotransferāžu*) līmenis;
- paaugstināts muskuļu sintezēto enzīmu (*kreatīnfosfokināzes*) līmenis.

Retāk sastopamas blakusparādības

Tās var skart **ne vairāk kā 1 no 100** cilvēkiem:

- aknu iekaisums (*hepatīts*);
- pašnāvības mēģinājums (īpaši pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi depresija vai garīgās veselības traucējumi);
- domas par pašnāvību (īpaši pacientiem, kuriem iepriekš ir bijusi depresija vai garīgās veselības traucējumi);
- panikas lēkme.

Retāk sastopamas blakusparādības, kas var tikt konstatētas asins analīzēs:

- samazināts asinsreci nodrošinošo šūnu skaits (*trombocitopēnija*);
- mazs sarkano asins šūnu skaits (*anēmija*) vai mazs balto asins šūnu skaits (*neitropēnija*).

Reti sastopamas blakusparādības

Tās var skart **ne vairāk kā 1 no 1000** cilvēkiem:

- aknu mazspēja (pazīmes var būt ādas un acu baltumu iekrāsošanās dzeltenā krāsā vai neparasti tumšs urīns);
- pietūkums, kas dažkārt skar seju vai muti (*angioedēma*) un apgrūtina elpošanu;
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (*pankreatīts*);
- muskuļaudu sadalīšanās;
- pašnāvība (īpaši pacientiem, kuriem jau iepriekš bijusi depresija vai psihiskās veselības traucējumi).

→ **Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas jebkādi psihiskās veselības traucējumi (skatīt arī informāciju par citiem psihiskās veselības traucējumiem iepriekš).

Reti sastopamas blakusparādības, kas var tikt konstatētas asins analīzēs:

- bilirubīna līmeņa paaugstināšanās (aknu funkciju tests);
- paaugstināts enzīma *amilāzes* līmenis.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības

Tās var skart **ne vairāk kā 1 no 10 000** cilvēkiem:

- laktācidoze (pārmērīgs pienskābes daudzums asinīs);
- notirpums, durstīšanas sajūta ādā;
- vājuma sajūta ekstremitātēs.

Ļoti reti sastopamas blakusparādības, kas var tikt konstatētas asins analīzēs:

- kaulu smadzeņu nespēja sintezēt jaunas sarkanās asins šūnas (*izolēta sarkano asins šūnu aplāzija*).

Biežums nav zināms

Nevar noteikt pēc pieejamiem datiem:

- stāvoklis, kura gadījumā sarkanās asins šūnas neveidojas pareizi (*sideroblastiska anēmija*).

Citas iespējamās blakusparādības

Cilvēkiem, kuri lieto kombinētu terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, var rasties citas blakusparādības.

Infekcijas un iekaisuma simptomi

Cilvēkiem ar progresējošu HIV infekciju vai AIDS ir vāja imūnsistēma un lielāka nopietnu infekciju (oportūnistisku infekciju) iespējamība. Šādas infekcijas var būt bez simptomiem, un vāja imūnsistēma var tās nepamanīt, kamēr nav sāktas ārstēšanas. Pēc ārstēšanas uzsākšanas imūnsistēma kļūst stiprāka un var uzbrukt infekcijām, kas var izraisīt infekcijas vai iekaisuma simptomus. Simptomi parasti ir drudzis un kāds no šiem simptomiem:

- galvassāpes;
- vēdersāpes;
- apgrūtināta elpošana.

Retos gadījumos, imūnsistēmai kļūstot stiprākai, tā var vērsties arī pret organisma veselajiem audiem (*autoimūni traucējumi*). Autoimūno traucējumu simptomi var rasties daudzus mēnešus pēc tam, kad esat sācis lietot zāles HIV infekcijas ārstēšanai. Simptomi var būt:

- sirdsklauves (ātra vai neritmiska sirdsdarbība) vai trīce;
- hiperaktivitāte (pārmērīgs nemiers un kustīgums);
- vājums, kas sākas plaukstās un pēdās un izplatās rumpja virzienā.

Ja Jums rodas kādi infekcijas simptomi vai ja pamanāt kādu no iepriekš minētajiem simptomiem:

→ **nekavējoties informējiet ārstu.** Nelietojiet citas zāles infekcijas ārstēšanai, ja neesat konsultējies ar ārstu.

Locītavu sāpes, stīvums un kaulu izmaiņas

Dažiem cilvēkiem, kuri lieto kombinētu terapiju HIV infekcijas ārstēšanai, rodas traucējums, kuru sauc par *osteonekrozi*. Šī traucējuma gadījumā samazinātas kaula asins apgādes dēļ tiek neatgriezeniski bojātas kaulaudu daļas. Šī traucējuma iespējamība cilvēkiem var būt lielāka:

- ja viņi ilgstoši ir lietojuši kombinētu terapiju;
- ja viņi lieto arī pretiekaisuma līdzekļus, kurus sauc par kortikosteroīdiem;
- ja viņi lieto alkoholu;
- ja viņiem ir ļoti vāja imūnsistēma;
- ja viņiem ir liekais svars.

Osteonekrozes pazīmes:

- locītavu stīvums;
- sāpes locītavās (īpaši gūžā, celī vai plecā);
- apgrūtinātas kustības.

Ja pamanāt kādus no šiem simptomiem:

→ **informējiet ārstu.**

Ietekme uz ķermeņa masu, lipīdu un glikozes līmeņiem asinīs

HIV ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties glikozes un lipīdu līmenis asinīs. Tas ir daļēji saistīts ar veselības un dzīvesstila atjaunošanos, un dažkārt saistīts ar zāļu pret HIV ietekmi. Jūsu ārsts veiks testus, lai noteiktu šīs izmaiņas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Dovato

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles vai blisteru plāksnītēm pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Dovato satur

- Aktīvās vielas ir dolutegravīrs un lamivudīns. Katra tablete satur dolutegravīra nātrija sāli, kas atbilst 50 mg dolutegravīra un 300 mg lamivudīna.
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts, magnija stearāts, mannīts (E421), povidons (K29/32), nātrija stearilfumarāts, hipromeloze (E464), makrogols, titāna dioksīds (E171).

Dovato ārējais izskats un iepakojums

Dovato apvalkotās tabletes ir ovālas, abpusēji izliektas, baltas tabletes ar iespaidumu "SV 137" vienā pusē.

Apvalkotās tabletes tiek piegādātas pudelēs, kas noslēgtas ar bērniem neatveramu aizdari vai bērniem necaurspiežamās blisteru plāksnītēs.

Pudeles iepakojums

Katrā pudelē ir 30 apvalkotās tabletes.

Ir pieejami arī vairāku kastīšu iepakojumi pa 90 apvalkotām tabletēm (3 pudeļu iepakojumi pa 30 apvalkotām tabletēm).

Blisteru iepakojums

Katrā blisteru iepakojumā ir 30 apvalkotās tabletes, tas sastāv no 4 blisteru plāksnītēm pa 7 apvalkotām tabletēm un 1 blisteru plāksnītes ar 2 apvalkotām tabletēm. Tikai 2 tablešu blistera plāksnītei katrā blistera sloksnes pusē ir apzināti iekļauta tukša tabletes 'kabatiņa'.

Ir pieejami arī vairāku kastīšu iepakojumi pa 90 apvalkotām tabletēm (3 blisteru iepakojumi pa 30 apvalkotām tabletēm).

Visi iepakojuma lielumi Jūsu valstī var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Burgos
Spānija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV.
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

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

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Sverige

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

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {GGGG. mēnesis}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>