

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare albă, de aproximativ 18,5 mm x 9,5 mm, marcat cu „SV 137” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Dovato este indicat pentru tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (*human immunodeficiency virus*, HIV) tip 1 la adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani și greutate corporală de minimum 40 kg, fără rezistență documentată sau suspectată clinic la clasa inhibitorilor de integrază sau la lamivudină (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Dovato trebuie prescris de către medici cu experiență în tratamentul infecției cu HIV.

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani și greutate corporală de minimum 40 kg).

Doza recomandată de Dovato la adulți și adolescenți este un comprimat de 50 mg/300 mg o dată pe zi.

Ajustarea dozelor

Pentru cazurile în care este indicată ajustarea dozei din cauza interacțiunilor medicamentoase (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital, sunătoare, etravirină (fără administrare de inhibitori de protează potențați), efavirenz, nevirapină sau tipranavir/ritonavir, vezi pct. 4.4 și 4.5), este disponibil un medicament diferit care conține dolutegravir. În aceste situații medicul trebuie să consulte rezumatul caracteristicilor acelui medicament diferit care conține dolutegravir.

Doze omise

Dacă pacientul omite o doză de Dovato, acesta trebuie să o administreze cât mai curând posibil, cu excepția cazului în care doza următoare trebuie administrată în următoarele 4 ore. În cazul în care următoarea doză trebuie administrată în decurs de 4 ore, pacientul nu va lua doza omisă și va urma schema obișnuită de administrare.

Vârstnici

Sunt disponibile date limitate cu privire la utilizarea de Dovato la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Nu este necesară ajustarea dozelor (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Dovato nu este recomandat la pacienții cu clearance-ul creatininei < 30 ml/min (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Cu toate acestea, expunerea la lamivudină este semnificativ mai crescută la pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (grad Child-Pugh A sau B). Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (grad Child-Pugh C); prin urmare, Dovato trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Dovato la copiii cu vârsta sub 12 ani și la adolescenți cu o greutate mai mică de 40 kg nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare pe cale orală.

Dovato poate fi administrat împreună cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu medicamente cu intervale terapeutice înguste, care sunt substraturi ale transportorului cationic organic 2 (OCT2), incluzând, dar fără a se limita la, fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină; vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate asociate cu administrarea dolutegravir, manifestate prin erupții cutanate tranzitorii, manifestări sistemice și, uneori, prin disfuncție a organelor, inclusiv reacții hepatice severe. Tratamentul cu Dovato și alte medicamente suspectate trebuie întrerupt imediat în cazul în care apar semne sau simptome ale unor reacții de hipersensibilitate (incluzând, dar fără a se limita la erupții cutanate severe sau erupții cutanate însoțite de creșterea valorilor enzimelor hepatice, febră, stare generală de rău, oboseală, dureri musculare sau articulare, pustule, leziuni la nivelul cavității bucale, conjunctivită, edeme faciale, eozinofilie, angioedem). Trebuie monitorizată starea clinică, inclusiv aminotransferazele hepatice și bilirubina. Amânarea întreruperii tratamentului cu Dovato sau cu alte substanțe active suspecte după instalarea hipersensibilității poate conduce la o reacție alergică cu risc vital.

Greutatea și parametrii metabolici

Pe parcursul terapiei antiretrovirale se poate produce o creștere în greutate, precum și creșteri ale lipidemiei și glicemiei. Aceste modificări pot fi parțial corelate cu nivelul de control al bolii și cu stilul de viață. În ceea ce privește lipidemia și greutatea, s-au înregistrat în unele cazuri dovezi ale unui efect al tratamentului. Pentru monitorizarea lipidemiei și glicemiei se vor consulta ghidurile consacrate pentru tratamentul infecției cu HIV. Dislipidemiile trebuie tratate corespunzător din punct de vedere clinic.

Boală hepatică

Pacienții cu hepatită B sau C cronică și tratați cu terapie antiretrovirală combinată sunt expuși unui risc crescut de reacții adverse hepatice severe și posibil letale. În cazul administrării concomitente de tratament antiviral pentru hepatita B sau C, se vor consulta și rezumatele caracteristicilor produselor respective.

Dovato conține lamivudină, care este activă împotriva hepatitei B. Dolutegravir nu are activitate împotriva acesteia. Lamivudina în monoterapie nu este considerată o opțiune adecvată pentru tratamentul hepatitei B, din cauza riscului mare de apariție a rezistenței la virusul hepatitic B. Din acest motiv, în cazul administrării Dovato la pacienți cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B este în general necesară utilizarea unui antiviral suplimentar. Se vor consulta în acest sens ghidurile de tratament.

În cazul în care se întrerupe administrarea Dovato la pacienții infectați concomitent cu virusul hepatitic B, se recomandă monitorizarea periodică a parametrilor funcției hepatice și markerilor sugestivi pentru replicarea VHB, deoarece întreruperea tratamentului cu lamivudină poate cauza o exacerbare acută a hepatitei B.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită activă cronică prezintă mai frecvent valori anormale ale testelor funcționale hepatice pe parcursul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați conform practicii clinice standard. Dacă apar dovezi ale agravării afectării hepatice la acești pacienți, trebuie luată în considerare întreruperea temporară sau oprirea tratamentului.

Sindromul de reactivare imună

Pacienții infectați cu HIV și cu deficiență imună severă în momentul instituirii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) pot prezenta o reacție inflamatorie în cadrul infecției asimptomatice cu agenți patogeni oportuniști sau reziduali, care poate determina afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. De obicei, astfel de reacții au fost observate în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Lista de exemple relevante include retinita cu Citomegalovirus, infecții micobacteriene generalizate și/sau focale și pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (denumită și PPC). Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și trebuie instituit tratament, atunci când este cazul. De asemenea, a fost raportată apariția bolilor autoimune (cum sunt boala Graves și hepatita autoimună) în contextul reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat până la instalare este variabil și aceste evenimente pot să apară la multe luni după inițierea tratamentului.

La începutul terapiei cu dolutegravir, la unii pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C s-au observat creșteri ale valorilor testelor funcției hepatice care corespundeau sindromului de reconstituire imună. În cazul pacienților cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C se recomandă monitorizarea testelor funcției hepatice (vezi „Boală hepatică” anterior în cuprinsul acestei secțiuni, precum și pct. 4.8).

Disfuncție mitocondrială după expunerea *in utero*

Analogii nucleozidici și nucleotidici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile, afectarea fiind cea mai pronunțată în cazul stavudinei, didanozinei și zidovudinei. La copiii HIV-seronegativi expuși *in utero* și/sau după naștere la analogi nucleozidici au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială, corelate preponderent cu schemele de tratament care conțineau zidovudină. Principalele reacții adverse raportate sunt tulburările hematologice (anemie, neutropenie) și cele metabolice (hiperlactatemie, hiperlipazemie). Aceste reacții au fost adesea tranzitorii. S-au raportat rar tulburări neurologice cu debut tardiv (hipertonie, convulsii, comportament anormal). La momentul actual nu se cunoaște dacă aceste tulburări neurologice au caracter tranzitoriu sau permanent. Aceste constatări trebuie luate în considerare pentru orice copil expus *in utero* la analogi nucleoz(t)idici, care prezintă simptome clinice de etiologie necunoscută, în special de natură neurologică. Constatările menționate nu influențează

recomandările naționale actuale privind utilizarea tratamentului antiretroviral la gravide în scopul prevenirii transmiterii verticale a infecției cu HIV.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi plurifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, bifosfonați, consumul de alcool, imunosupresia severă, un indice ridicat de masă corporală), au fost raportate cazuri de osteonecroză la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere de lungă durată la TARC. Pacienții trebuie îndrumați să solicite sfatul medicului dacă prezintă dureri articulare, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Infecții cu germeni oportuniști

Pacienții trebuie informați că terapia cu dolutegravir, lamivudină sau orice altă terapie antiretrovirală nu vindecă infecția cu HIV și că pot să dezvolte în continuare infecții cu germeni oportuniști și alte complicații ale infecției cu HIV. Prin urmare, pacienții trebuie să rămână sub stricta supraveghere clinică a unor medici cu experiență în tratarea acestor boli asociate infecției cu HIV.

Administrarea la subiecți cu insuficiență renală moderată

Pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min cărora li se administrează Dovato pot prezenta o expunere la lamivudină (ASC) de 1,6-3,3 ori mai mare, comparativ cu pacienții cu clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min. Nu sunt disponibile date privind siguranța din studii randomizate, controlate, de comparare a Dovato cu componentele individuale la pacienții cu clearance-ul creatininei între 30 și 49 ml/min la care s-au administrat doze ajustate de lamivudină. În studiile inițiale pentru acordarea autorizației de punere pe piață, în cazul administrării de lamivudină în asociere cu zidovudină, expunerile mai mari la lamivudină au fost asociate cu rate mai mari de toxicitate hematologică (neutropenie și anemie), deși întreruperea tratamentului din cauza neutropeniei sau anemiei a fost raportată la <1% dintre subiecți. Este posibil să apară și alte reacții adverse asociate cu administrarea lamivudinei (cum ar fi tulburări gastro-intestinale și hepatice).

Pacienții cu valori persistente ale clearance-ului creatininei cuprinse între 30 și 49 ml/min tratați cu Dovato trebuie să fie monitorizați pentru apariția reacțiilor adverse asociate cu administrarea lamivudinei, în special pentru toxicitatea hematologică. În cazul apariției sau agravării neutropeniei sau anemiei, este indicată ajustarea dozei de lamivudină, conform informațiilor de prescriere pentru lamivudină, ceea ce nu se poate realiza cu Dovato. Tratamentul cu Dovato trebuie întrerupt și trebuie utilizate componentele individuale pentru asigurarea schemei terapeutice.

Interacțiuni medicamentoase

Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi în cazul administrării concomitente cu rifampicină, carbamazepină, oxcarbazepină, fenitoină, fenobarbital, sunătoare, etravirină (fără administrare de inhibitori de protează potențați), efavirenz, nevirapină sau tipranavir/ritonavir (vezi pct. 4.5).

Dovato nu trebuie administrat concomitent cu antiacide care conțin cationi polivalenți. Se recomandă ca acestea din urmă să fie administrate la 2 ore după sau cu 6 ore înainte de Dovato (vezi pct. 4.5).

Atunci când este administrat împreună cu alimente, Dovato poate fi luat concomitent cu suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu. Atunci când este administrat pe stomacul gol, se recomandă ca suplimentele alimentare sau multivitaminele ce conțin calciu, fier sau magneziu să fie luate la 2 ore după sau cu 6 ore înainte de Dovato (vezi pct. 4.5).

Dolutegravir a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice de metformin. Se va avea în vedere o ajustare a dozei de metformin la inițierea și încetarea administrării concomitente de Dovato cu metformin, pentru a menține controlul glicemiei (vezi pct. 4.5). Metformin este eliminat pe cale renală

și, prin urmare, este importantă monitorizarea funcției renale în timpul tratamentului concomitent cu Dovato. Această administrare concomitentă poate crește riscul de acidoză lactică la pacienții cu insuficiență renală moderată (stadiul 3a clearance creatinină 45– 59 ml/min) și se recomandă o abordare prudentă. Este foarte important să se ia în considerare scăderea dozei de metformin.

Asocierea Dovato cu cladribină nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Dovato nu trebuie administrat împreună cu alte medicamente care conțin dolutegravir, lamivudină sau emtricitabină, cu excepția situațiilor în care se recomandă o ajustare a dozelor de dolutegravir din cauza interacțiunilor medicamentoase (vezi pct. 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Dovato. Dovato conține dolutegravir și lamivudină, prin urmare, orice interacțiuni care au fost identificate pentru fiecare dintre acestea sunt relevante pentru Dovato. Nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase semnificative clinic între dolutegravir și lamivudină.

Efectul altor medicamente asupra farmacocineticii dolutegravirului și lamivudinei

Dolutegravir este eliminat preponderent prin metabolizare de către uridin-difosfat-glucuronosil-transferază (UGT)1A1. Dolutegravir este, de asemenea, un substrat al UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glicoproteinei P (gpP) și proteinei de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Prin urmare, administrarea Dovato concomitent cu alte medicamentele care inhibă UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 și/sau gpP poate crește concentrația plasmatică a dolutegravir. Medicamentele care induc aceste enzime sau transportori pot scădea concentrația plasmatică de dolutegravir și reduce efectul terapeutic al acestuia.

Absorbția dolutegravir este redusă de anumite substanțe antiacide care conțin cationi metalici și suplimente alimentare (vezi tabelul 1).

Lamivudina este eliminată pe cale renală. Secreția renală activă a lamivudinei în urină este mediată de OCT2 și de transportorii polimedament și de extruziune a toxinelor (*multidrug and toxin extrusion transporters*, MATE-1 și MATE2-K). S-a evidențiat faptul că trimetoprim (un inhibitor al acestor transportori) crește concentrațiile plasmatice ale lamivudinei, însă creșterea rezultată nu a fost semnificativă clinic (vezi tabelul 1). Dolutegravir este un inhibitor al OCT2 și MATE1; cu toate acestea, conform unei analize încrucișate între studii, concentrațiile plasmatice de lamivudină au fost similare în prezența sau absența expunerii concomitente la dolutegravir, ceea ce indică faptul că dolutegravir nu are niciun efect relevant asupra expunerii *in vivo* la lamivudină. Lamivudina este, de asemenea, substrat al transportorului de captare hepatică OCT1. Întrucât eliminarea pe cale hepatică are rol minor în clearance-ul lamivudinei, este improbabil ca interacțiunile medicamentoase cauzate de inhibiția OCT1 să fie semnificative clinic.

Cu toate că lamivudina este un substrat al BCRP și P-gp *in vitro*, probabilitatea ca inhibitorii acestor transportori de eflux să aibă un impact clinic relevant asupra concentrațiilor plasmatice de lamivudină este foarte redusă, având în vedere gradul înalt de biodisponibilitate absolută a lamivudinei (vezi pct. 5.2).

Efectul dolutegravirului și lamivudinei asupra farmacocineticii altor medicamente

In vivo, dolutegravir nu a avut niciun efect asupra midazolamului, un substrat al CYP3A4. Pe baza datelor *in vivo* și/sau *in vitro* nu se anticipează o influență a dolutegravir asupra farmacocineticii medicamentelor care constituie substraturi ale unor enzime sau transportori majori precum CYP3A4, CYP2C9 și Pgp (pentru mai multe informații vezi pct. 5.2).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorii renali OCT2 și MATE1. *In vivo*, s-a observat la pacienți o scădere a clearance-ului creatininei cu 10-14 % (fracția secretoare este dependentă de transportul OCT2 și MATE-1). *In vivo*, dolutegravir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor a căror excreție depinde de OCT2 și/sau MATE-1 (de exemplu fampridină [cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină], metformină) (vezi tabelul 1 și pct. 4.3).

In vitro, dolutegravir a inhibat transportorii anionici organici ai captării renale (*organic anion transporters*, OAT) 1 și OAT3. Având în vedere absența efectelor asupra farmacocineticii *in vivo* a substratului OAT tenofovir, inhibarea *in vivo* a OAT1 este puțin probabilă. Inhibarea *in vivo* a OAT3 nu a fost studiată. Dolutegravir poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor a căror excreție este dependentă de OAT3.

In vitro, lamivudina a inhibat OCT1 și OCT2, dar nu se cunosc consecințele clinice ale acestei inhibiții.

Interacțiunile stabilite și cele teoretice cu medicamentele antiretrovirale și non-antiretrovirale selectate sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile dintre dolutegravir, lamivudină și medicamentele administrate concomitent sunt prezentate în tabelul 1 (creșterea este indicată prin "↑", scăderea prin "↓", nicio modificare prin "↔", aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp prin "ASC", iar concentrația plasmatică maximă observată prin " C_{max} ", concentrația la sfârșitul intervalului de dozare prin " C_{τ} "). Tabelul nu trebuie să fie considerat ca fiind exhaustiv, dar este reprezentativ pentru categoriile studiate.

Tabelul 1: Interacțiuni medicamentoase

Medicamente în funcție de ariile terapeutice	Interacțiuni - modificarea mediei geometrice (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Medicamente antiretrovirale		
<i>Inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei</i>		
Etravirină fără inhibitori de protează potențați//dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_{τ} ↓ 88% Etravirină ↔ (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Etravirina fără inhibitori de protează potențați a redus concentrația plasmatică a dolutegravir. Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi la pacienții la care se administrează concomitent etravirină fără inhibitori de protează potențați. Întrucât Dovato este disponibil sub formă de comprimat cu doză fixă, pe durata administrării concomitente a etravirinei fără inhibitor de protează potențat trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir 50 mg, la aproximativ 12 ore după Dovato (pentru această ajustare a dozei este disponibil un medicament diferit care conține dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirină/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_{τ} ↑ 28%	Nu este necesară ajustarea dozei.

	Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirină ↔	
Darunavir+ritonavir+etravirină/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (grupuri de control anterioare) (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu efavirenz. Întrucât Dovato este disponibil sub formă de comprimat cu doză fixă, pe durata utilizării concomitente de efavirenz trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir 50 mg, la aproximativ 12 ore după Dovato (pentru această ajustare a dozei este disponibil un medicament diferit care conține dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Nevirapină/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nu s-a studiat, însă este de așteptat o scădere a expunerii similară celei observate cu efavirenz, din cauza inducției)	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu nevirapină. Întrucât Dovato este disponibil sub formă de comprimat cu doză fixă, pe durata utilizării concomitente de nevirapină trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir 50 mg, la aproximativ 12 ore după Dovato (pentru această ajustare a dozei este disponibil un medicament diferit care conține dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Rilpivirină/dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirină ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
<i>Inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei (INRT)</i>		
Tenofovir disoproxil	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei atunci când Dovato este administrat în asociere cu tenofovir, didanosină, stavudină sau zidovudină.
Emtricitabină, didanosină, stavudină, tenofovir alafenamidă, zidovudină	Nu a fost studiată interacțiunea.	Administrarea Dovato în asociere cu medicamente care conțin emtricitabină nu este recomandată, deoarece atât lamivudina (din Dovato), cât și emtricitabina sunt analogi de citidină (există risc de interacțiuni intracelulare), vezi pct. 4.4.

<i>Inhibitori de protează</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (grupuri de control anterioare) (inhibiția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Atazanavir+ ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ ASC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Tipranavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu tipranavir/ritonavir. Întrucât Dovato este disponibil sub formă de comprimat cu doză fixă, pe durata utilizării concomitente de tipranavir/ritonavir trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir 50 mg, la aproximativ 12 ore după Dovato (pentru această ajustare a dozei este disponibil un medicament diferit care conține dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir reduce concentrațiile plasmatice de dolutegravir, dar potrivit unui număr limitat de date, acestea nu au determinat scăderea eficacității în studii de Fază III. Nu este necesară ajustarea dozei.
Lopinavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6% Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Darunavir+ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.

Alte medicamente antivirale		
Daclatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir nu a modificat concentrația plasmatică a dolutegravir într-o măsură relevantă clinic. Dolutegravir nu a modificat concentrația plasmatică a daclatasvir. Nu este necesară ajustarea dozei.
Ledipasvir/sofosbuvir/ lamivudină (cu abacavir)	Lamivudină ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Sofosbuvir/ velpatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Ribavirină	Nu a fost studiată interacțiunea. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Medicamente anti-infecțioase		
Trimetoprim/sulfametoxazol (Cotrimoxazol)/lamivudină (160 mg/800 mg o dată pe zi timp de 5 zile/300 mg în doză unică)	Lamivudină : ASC ↑ 43% C _{max} ↑ 7% Trimetoprim: ASC ↔ Sulfametoxazol: ASC ↔ (inhibarea transportorilor cationici organici)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antimicobacteriene		
Rifampicină/dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu rifampicină. Întrucât Dovato este disponibil sub formă de comprimat cu doză fixă, pe durata utilizării concomitente de rifampicină trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir 50 mg, la aproximativ 12 ore după Dovato (pentru această ajustare a dozei este disponibil un medicament diferit care conține dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Rifabutin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (inducția enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Nu este necesară ajustarea dozei.
Anticonvulsivante		

Carbamazepină/dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu inductori metabolici. Întrucât Dovato este disponibil sub formă de comprimat cu doză fixă, pe durata utilizării concomitente cu acești inductori metabolici trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir 50 mg, la aproximativ 12 ore după Dovato (pentru această ajustare a dozei este disponibil un medicament diferit care conține dolutegravir, vezi pct. 4.2).
Fenobarbital/dolutegravir Fenitoină/dolutegravir Oxcarbazepină/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Interacțiunea nu a fost studiată, este anticipată o scădere din cauza inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A, precum și o scădere similară a expunerii sistemice precum cea observată în cazul carbamazepinei).	
Antihistaminice (antagoniști ai receptorilor histaminergici H2)		
Ranitidină	Nu a fost studiată interacțiunea. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Cimetidină	Nu a fost studiată interacțiunea. Nu sunt anticipate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic.	Nu este necesară ajustarea dozei.
Citotoxice		
Cladribină/lamivudină	Nu a fost studiată interacțiunea. <i>In vitro</i> , lamivudina inhibă fosforilarea intracelulară a cladribinei, ceea ce antrenează un potențial risc de pierdere a eficacității cladribinei în cazul utilizării în asociere în mediul clinic. Unele rezultate clinice susțin, de asemenea, o posibilă interacțiune între lamivudină și cladribină.	Administrarea concomitentă a Dovato și cladribinei nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
Altele:		
Sorbitol		
Soluție de sorbitol (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudină	O singură doză de 300 mg de lamivudină soluție orală. Lamivudină : ASC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%.	Atunci când este posibil, evitați administrarea de lungă durată a Dovato împreună cu medicamente ce conțin sorbitol sau alți polialcooli cu acțiune osmotică sau alcooli derivați din monozaharide (de exemplu xilitol, manitol, lactitol, maltitol). Luați în considerare o monitorizare mai frecventă a încărcăturii virale cu HIV-1 în cazurile

		în care administrarea concomitentă de lungă durată nu poate fi evitată.
Blocante ale canalelor de potasiu		
Fampridină (cunoscută, de asemenea, ca dalfampridină)/Dolutegravir	Fampridină ↑	Administrarea concomitentă cu dolutegravir are potențialul de a cauza crize convulsive, din cauza concentrației plasmatice crescute a fampridinei prin intermediul inhibării transportorului OCT2; administrarea concomitentă nu a fost studiată. Administrarea concomitentă a fampridinei cu Dovato este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Antiacide și suplimente		
Antiacide care conțin magneziu/aluminiu/dolutegravir	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Administrarea antiacidelor care conțin magneziu/aluminiu trebuie delimitată printr-un interval de timp de administrarea Dovato (la minimum 2 ore după sau cu 6 ore înainte).
Suplimente de calciu/dolutegravir (repaus alimentar)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	Atunci când este administrat împreună cu alimente, Dovato poate fi luat concomitent cu suplimente sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu. Dacă se administrează Dovato în condiții de repaus alimentar, aceste suplimente alimentare trebuie administrate cu minimum 2 ore după sau cu 6 ore înainte. Reducerea expunerii la dolutegravir a fost observată la administrarea de dolutegravir împreună cu aceste suplimente alimentare în condiții de repaus alimentar. Postprandial, modificările expunerii în urma administrării concomitente cu suplimente de calciu sau de fier au variat prin efectul alimentar, rezultând o expunere similară cu cea obținută în urma administrării dolutegravir în stare de repaus alimentar.
Suplimente de fier/dolutegravir (repaus alimentar)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	
Multivitamine (care conțin calciu, fier și magneziu) /dolutegravir (repaus alimentar)	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Legături complexe cu ioni polivalenți)	
Inhibitori de pompă de protoni		
Omeprazol	Dolutegravir ↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
Corticosteroizi		
Prednison/dolutegravir	Dolutegravir ↔ ASC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Nu este necesară ajustarea dozei.
Antidiabetice		
Metformin/dolutegravir	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ Atunci când este administrat concomitent cu dolutegravir 50 mg o dată pe zi:	Se va avea în vedere o ajustare a dozei de metformin la inițierea și încetarea administrării concomitente de Dovato și metformin, pentru a menține controlul glicemiei. La pacienții cu insuficiență renală moderată trebuie luată în considerare ajustarea dozei de

	Metformin ASC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% Atunci când este administrat concomitent cu dolutegravir 50 mg de două ori pe zi: Metformin ASC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111%	metformin atunci când este administrat simultan cu Dovato, din cauza riscului crescut de instalare a acidozei lactice la pacienți cu insuficiență renală moderată, ca urmare a concentrației crescute de metformin (vezi pct. 4.4)..
<i>Medicamente din plante</i>		
Sunătoare/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Interacțiunea nu a fost studiată, este anticipată o scădere din cauza inducției enzimelor UGT1A1 și CYP3A, precum și o scădere similară a expunerii sistemice precum cea observată în cazul carbamazepinei).	Doza recomandată de dolutegravir este de 50 mg de două ori pe zi atunci când este administrat concomitent cu sunătoare. Întrucât Dovato este disponibil sub formă de comprimat cu doză fixă, pe perioada în care se utilizează concomitent sunătoare trebuie administrat un comprimat suplimentar de dolutegravir 50 mg, la aproximativ 12 ore după Dovato (pentru această ajustare a dozei este disponibil un medicament diferit care conține dolutegravir, vezi pct. 4.2).
<i>Contraceptive cu administrare orală</i>		
Etinil estradiol (EE) și norgestromin (NGMN)/dolutegravir	Efectul dolutegravir: EE ↔ ASC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% Efectul dolutegravir: NGMN ↔ ASC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir nu a avut niciun efect farmacodinamic asupra hormonului luteinizant (LH), asupra hormonului foliculo-stimulant (FSH) și asupra progesteronului. Nu este necesară ajustarea dozei contraceptivelor orale în cazul administrării concomitente cu Dovato.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcină

Dovato poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă este necesar din punct de vedere clinic.

Un volum mare de date provenite de la femeile gravide (mai mult de 1 000 de expuneri) nu au indicat toxicitate malformativă sau feto/neonatală asociată cu dolutegravir. Un volum mare de date provenite de la femeile gravide (peste 1 000 de expuneri) nu au indicat toxicitate malformativă sau feto/neonatală asociată cu lamivudină.

Nu există date, sau există date limitate (sub 300 cazuri expuse) cu privire la utilizarea acestei duble combinații în timpul sarcinii.

Siguranța și eficacitatea unei terapii duble cu dolutegravir + lamivudina nu au fost studiate în timpul sarcinii.

Două studii mari de supraveghere a rezultatelor nașterilor (peste 14 000 nașteri) din Botswana (Tsepamo) și Eswatini, precum și din alte surse, nu indică un risc crescut de apariție a malformațiilor de tub neural după expunerea la dolutegravir.

Incidența defectelor de tub neural la nivelul populației generale variază între 0,5 și 1 caz la 1 000 de nou-născuți vii (0,05-0,1%).

Datele din studiul Tsepamo nu arată vreo diferență semnificativă în ceea ce privește incidența defectelor de tub neural (0,11%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (peste 9 400 de expuneri), comparativ cu mamale care au fost tratate la concepție cu regimuri antiretrovirale care nu conțineau dolutegravir (0,11%) sau comparativ cu femeile neinfectate cu HIV (0,07%).

Datele studiului Eswatini arată aceeași incidență a defectelor tubului neural (0,08%) la sugarii ale căror mame erau tratate cu dolutegravir la concepție (peste 4 800 de expuneri), ca și la sugarii femeilor neinfectate cu HIV (0,08%).

Datele analizate din Registrul de sarcini cu tratament antiretroviral (RSA) din peste 1 000 de sarcini care au fost expuse în primul trimestru la tratament cu dolutegravir și din peste 1 000 de sarcini care au fost expuse în primul trimestru la tratament cu lamivudină, nu indică un risc crescut de malformații congenitale majore, atât la expunerea la dolutegravir, cât și la lamivudină comparativ cu media generală sau cu femeile infectate cu HIV. Nu există sau există date limitate în RSA (mai puțin de 300 de expuneri în primul trimestru) privind utilizarea dolutegravir + lamivudină la femeile gravide.

În studiile privind efectele toxice asupra funcției de reproducere derulate cu dolutegravir la animale nu au fost identificate efecte adverse asupra dezvoltării, inclusiv defecte de tub neural (vezi pct. 5.3).

Dolutegravir traversează bariera placentară la om. La femeile gravide care sunt în evidență cu HIV, concentrația mediană a dolutegravir la nivelul cordonului ombilical fetal a fost de aproximativ 1,3 ori mai mare în comparație cu concentrația plasmatică periferică la mamă. Transferul placentar al lamivudinei a fost demonstrat la oameni.

Nu există informații suficiente cu privire la efectele dolutegravirului asupra nou-născuților.

Studiile pe animale cu lamivudină au arătat o creștere a deceselor embrionare timpurii la iepuri, dar nu și la șobolani (vezi pct. 5.3).

Studiile la animale au indicat faptul că lamivudina poate inhiba replicarea ADN-ului celular (vezi pct. 5.3). Relevanța clinică a acestor rezultate nu este cunoscută.

Disfuncție mitocondrială

Studiile *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că analogii nucleozidici și nucleotidici pot afecta funcția mitocondrială în grade variabile. La copiii HIV-seronegativi expuși *in utero* și/sau după naștere la analogi nucleozidici au fost raportate cazuri de disfuncție mitocondrială (vezi pct. 4.4).

Alăptarea

Dolutegravir se excretă în laptele uman în cantități mici (s-a indicat un raport mediu lapte matern/plasma maternă al dolutegravir de 0,033). Nu există suficiente date în ceea ce privește efectele dolutegravir asupra nou-născuților/sugarilor.

Pe baza datelor obținute de la peste 200 perechi mamă/copil tratați pentru infecția cu HIV, concentrațiile serice ale lamivudinei la sugarii alăptați de mame tratate pentru infecția cu HIV sunt foarte scăzute (<4% din concentrația plasmatică observată la mame) și scad progresiv până la

concentrații nedetectabile atunci când copiii alăptați ajung la vârsta de 24 săptămâni. Nu sunt disponibile date privind siguranța administrării lamivudinei la sugari cu vârsta mai mică de trei luni.

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele dolutegravirului sau lamivudinei asupra fertilității la bărbați sau femei. Studiile la animale nu au evidențiat existența vreunui efect al dolutegravirului sau lamivudinei asupra fertilității la masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Dovato nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați că s-au raportat cazuri de amețeli și somnolență în timpul tratamentului cu dolutegravir. Atunci când se evaluează capacitatea pacientului de a conduce vehicule sau folosi utilaje, trebuie avută în vedere starea clinică a acestuia și profilul reacțiilor adverse asociate cu Dovato.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent au fost cefaleea (3%), diareea (2%), greața (2%) și insomnia (2%).

Cea mai severă reacție adversă raportată în asociere cu dolutegravir a fost o reacție de hipersensibilitate care a inclus erupții cutanate tranzitorii și efecte hepatice severe (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse din experiența în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață sunt enumerate în tabelul 2 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvența absolută. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$), și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse asociate cu administrarea Dovato pe baza experienței cu Dovato și substanțele din compoziția sa în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață

Frecvență	Reacție adversă
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Mai puțin frecvente:	neutropenie, anemie, trombocitopenie
Foarte rare:	aplazie eritrocitară pură
Cu frecvență necunoscută	anemie sideroblastică ¹
<i>Tulburări ale sistemului imunitar:</i>	
Mai puțin frecvente:	hipersensibilitate (vezi pct. 4.4), sindrom de reconstituire imună (vezi pct. 4.4)
<i>Tulburări metabolice și de nutriție:</i>	
Foarte rare:	acidoză lactică

<i>Tulburări psihice:</i>	
Frecvente:	depresie, anxietate, insomnie, vise anormale
Mai puțin frecvente:	ideație suicidară*, tentativă de sinucidere*, atac de panică *în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice.
Rare	suicid finalizat* *în special la pacienții cu antecedente de depresie sau boli psihice.
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente:	cefalee
Frecvente:	amețeală, somnolență
Foarte rare:	neuropatie periferică, parestezie
<i>Tulburări gastro-intestinale:</i>	
Foarte frecvente:	greață, diaree
Frecvente:	vărsături, flatulență, durere abdominală/disconfort abdominal
Rare:	pancreatită
<i>Tulburări hepatobiliare:</i>	
Frecvente:	creșteri ale valorilor serice ale alaninaminotransferazei (ALT) și/sau aspartataminotransferazei (AST)
Mai puțin frecvente:	hepatită
Rare:	insuficiență hepatică acută ² , hiperbilirubinemie ³
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente:	erupție cutanată tranzitorie, prurit, alopecie
Rare:	angioedem
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:</i>	
Frecvente:	artralgie, tulburări musculare (inclusiv mialgie)
Rare:	rabdomioliză
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</i>	
Frecvente:	fatigabilitate
<i>Investigații diagnostice:</i>	
Frecvente:	creșteri ale valorilor creatinfosfokinazei (CPK), creștere ponderală
Rare:	creșteri ale valorilor amilazemiei
¹ Anemia sideroblastică reversibilă a fost raportată în cazul regimurilor terapeutice care conțin dolutegravir. Contribuția dolutegravirului în aceste cazuri nu este clară. ² Această reacție adversă a fost identificată în cadrul supravegherii după punerea pe piață pentru dolutegravir în asociere cu alte antiretrovirale. Categoria de frecvență „reacții rare” a fost estimată pe baza raportărilor după punerea pe piață. ³ În asociere cu valori crescute ale transaminazelor.	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Modificări ale valorilor parametrilor biochimici

Dolutegravir s-a corelat cu o creștere a concentrației plasmatice a creatininei în prima săptămână de tratament atunci când a fost administrat împreună cu alte medicamente antiretrovirale. Creșterile creatininei plasmatice au fost înregistrate în primele patru săptămâni de tratament cu dolutegravir în asociere cu lamivudină și s-au menținut la același nivel pe parcursul a 48 de săptămâni. În studiile GEMINI combinate a fost observată o modificare medie față de valorile inițiale de 10,3 $\mu\text{mol/l}$ (interval: -36,3 $\mu\text{mol/l}$ - 55,7 $\mu\text{mol/l}$) după 48 de săptămâni de tratament. Aceste modificări sunt corelate cu efectul inhibitor al dolutegravir asupra transportorilor secreției tubulare renale de creatinină. Modificările nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic și nu reflectă nicio modificare a ratei de filtrare glomerulară.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

În studiile de Fază III pentru evaluarea dolutegravir în monoterapie a fost permisă înscrierea pacienților cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, cu condiția ca valorile parametrilor hepatici la momentul inițial să nu depășească de 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN). În general, profilul de siguranță la pacienții cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C a fost similar cu cel observat la pacienții fără infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C, deși frecvența valorilor anormale ale AST și ALT a fost mai mare în subgrupul de pacienți cu infecție concomitentă cu hepatită B și/sau C pentru toate grupurile de tratament. Au fost observate creșteri ale valorilor parametrilor hepatici sugestive pentru sindromul de reconstituire imună la unii pacienți cu infecție concomitentă cu virusul hepatitei B și/sau C, la începutul tratamentului cu dolutegravir, în special la cei al căror tratament împotriva hepatitei B a fost întrerupt (vezi pct. 4.4)

Parametrii metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale pot avea loc creșteri ale greutateii corporale, concentrațiilor lipidelor plasmatice și glicemiei (vezi pct. 4.4).

Osteonecroză

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori de risc general admiși, boală HIV avansată sau expunere de lungă durată la TARC. Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Sindromul de reactivare imună

Pacienții infectați cu HIV și cu deficiență imună severă la momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) pot prezenta o reacție inflamatorie în cadrul infecțiilor asimptomatice cu germeni oportuniști sau reziduali. A fost raportată și apariția unor boli autoimune (cum sunt boala Graves și hepatita autoimună); cu toate acestea, timpul raportat până la debutul acestora este variabil și evenimentele în cauză pot să apară la multe luni după inițierea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Nu există date din studii clinice cu privire la efectele Dovato la copii și adolescenți. Efectul componentelor individuale a fost investigat la adolescenți (12 până la 17 ani).

Pe baza datelor limitate disponibile referitoare la utilizarea componentei dolutegravir sau a componentei lamivudină în asociere cu alte medicamente antiretrovirale pentru tratamentul adolescenților (12 până la 17 ani), nu au existat alte tipuri de reacții adverse în afara celor observate la populația adultă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-au identificat semne sau simptome specifice în urma supradozajului acut cu dolutegravir sau lamivudină, cu excepția celor enumerate ca reacții adverse.

Nu există un tratament specific în caz de supradozaj cu Dovato. În caz de supradozaj, pacientului trebuie să i se acorde îngrijire suportivă, cu monitorizare adecvată, după cum este necesar. Deoarece lamivudina este dializabilă, hemodializa continuă poate fi folosită în tratamentul supradozajului, însă acest lucru nu a fost studiat. Întrucât dolutegravir se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil să fie îndepărtat semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru uz sistemic, antivirale pentru tratamentul infecției cu HIV, combinații. Cod ATC: J05AR25

Mecanism de acțiune

Dolutegravir inhibă integraza HIV prin legarea de situsul activ al integrazei și prin blocarea fazei de transfer catenar a integrării acidului dezoxiribonucleic (ADN) retroviral, fază care este esențială pentru ciclul de replicare HIV.

Lamivudina, prin metabolitul său activ, 5'-trifosfat (TP) (un analog pentru citidină), inhibă revers transcriptaza HIV-1 și HIV-2 prin încorporarea formei monofosfat în lanțul de ADN viral, ducând la oprirea formării lanțului. Lamivudin trifosfatul are afinitate semnificativ mai mică pentru ADN-polimerazele celulelor gazdă.

Efecte farmacodinamice

Activitatea antivirală în culturi celulare

S-a demonstrat că dolutegravir și lamivudina inhibă replicarea tulpinilor de HIV obținute în laborator sau izolate clinic într-un număr de celule tip incluzând liniile celulare T transformate, monocite/macrofage derivate din linii și culturi primare de celule mononucleare activate din sângele periferic (PMBC) și monocite/macrofage. Concentrația de substanță activă necesară pentru a împiedica replicarea virală cu 50% (CI₅₀ - concentrație inhibitorie maximă 50%) a variat în funcție de tipul de virus și de tipul celulei gazdă.

CI₅₀ pentru dolutegravir față de diverse tulpini de laborator folosind PBMC a fost de 0,5 nM, iar atunci când s-au utilizat celule MT-4, a variat de la 0,7 la 2 nM. CI₅₀ similare au fost observate pentru tulpinile clinice izolate, fără nicio diferență majoră între subtipuri; într-o serie de 24 de tulpini izolate HIV-1 ale ramurilor A, B, C, D, E, F și G și grupul O, valoarea medie a IC₅₀ a fost de 0,2 nM (interval 0,02 – 2,14). Valoarea medie a CI₅₀ pentru 3 tulpini izolate HIV-2 a fost de 0,18 nM (interval 0,09 – 0,61).

Valoarea mediană sau valorile medii ale CI₅₀ pentru lamivudină împotriva tulpinilor de laborator de HIV-1 a variat între 0,007 și 2,3 μM. Valoarea medie a CI₅₀ împotriva tulpinilor de laborator de HIV-2 (LAV2 și EHO) a variat între 0,16 și 0,51 μM pentru lamivudină. Valorile CI₅₀ ale lamivudinei împotriva subtipurilor HIV-1 (A-G) au variat între 0,001 și 0,170 μM, împotriva grupului O între 0,030 și 0,160 μM, iar împotriva izolatelor HIV-2 între 0,002 și 0,120 μM în celule mononucleare din sângele periferic.

Izolatele HIV-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; și subtipul C sau CRF_AC, n = 13) de la 37 pacienți netratați din Africa și Asia au fost susceptibile la lamivudină (modificări < 3,0 ori ale IC₅₀). Izolatele din Grupul O de la pacienți netratați anterior cu antivirale, testate pentru activitatea lamivudinei, au fost foarte sensibile.

Efectul serului uman

În ser uman 100 %, modificarea medie pentru activitatea dolutegravir a fost de 75 ori, rezultând o valoare a CI₉₀ de 0,064 µg/ml, ajustată în funcție de proteine. Lamivudina are o farmacocinetică liniară pe intervalul dozelor terapeutice și se leagă în proporție mică de proteinele plasmatice (mai puțin de 36%).

Rezistența

Tratamentul cu Dovato este indicat în absența rezistenței suspectate sau documentate la clasa inhibitorilor de integrază și la lamivudină (vezi pct. 4.1). Pentru informații referitoare la rezistența *in vitro* și la rezistența încrucișată față de alți agenți din clasa inhibitorilor de integrază și INRT, consultați RCP-urile pentru dolutegravir și lamivudină.

Niciunul dintre cei doisprezece subiecți ai grupului tratat cu asocierea dolutegravir - lamivudină sau dintre cei nouă subiecți ai grupului tratat cu dolutegravir și CDF tenofovir disoproxil/emtricitabină care au întrunit criteriile de retragere din cauza eșecului virusologic până în săptămâna 144 în studiile GEMINI-1 (204861) și GEMINI-2 (205543) nu au dezvoltat rezistență la inhibitori de integrază sau INRT pe parcursul tratamentului.

La pacienții netratați anterior, cărora li s-a administrat dolutegravir + 2 INRT în Faza IIb și Faza III, nu s-a observat dezvoltarea rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază sau la INRT (n=1118, monitorizare de 48-96 săptămâni).

Efectele asupra electrocardiografei

Nu au fost observate efecte relevante ale dolutegravir asupra intervalului QTc la administrarea unor doze ce depășesc de aproximativ trei ori doza clinică. Nu au fost efectuate studii similare cu lamivudină.

Eficacitatea și siguranța clinică

Subiecți netratați anterior cu antiretrovirale

Eficacitatea Dovato este susținută de datele provenite din 2 studii de fază III identice, cu durata de 148 de săptămâni, randomizate, dublu-orb, multicentrice, cu grupuri paralele, controlate, de evaluare a non-inferiorității, GEMINI-1 (204861) și GEMINI-2 (205543). În total, 1433 de subiecți adulți cu infecție cu HIV-1, neexpuși anterior la antiretrovirale au fost tratați în cadrul studiilor. Au fost înrolați subiecți cu valori ARN HIV-1 plasmatice la screening de 1000 c/ml până la ≤500 000 c/ml. Subiecții au fost randomizați la tratament dublu cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg administrate o dată pe zi sau la dolutegravir 50 mg în asociere cu tenofovir disoproxil/emtricitabină 245/200 mg o dată pe zi. Criteriul principal de evaluare a eficacității pentru fiecare dintre studiile GEMINI a fost proporția pacienților cu valori ARN HIV-1 plasmatice <50 copii/ml la săptămâna 48 (algoritm snapshot pentru populația ITT-E). Terapia în regim orb a continuat până în săptămâna 96, fiind urmată de tratament deschis până în săptămâna 148.

La momentul inițial, conform datelor din analiza combinată, vârsta mediană a subiecților era de 33 de ani, 15% subiecți erau de sex feminin, 69% de rasă caucaziană, 9% aveau boală în stadiul CDC 3 (SIDA), 20% prezentau valori ARN HIV-1 >100 000 copii/ml și 8% aveau un număr de celule CD4+ sub 200 celule per mm³; aceste caracteristici erau similare în ambele studii și brațe de tratament.

Rezultatele analizei primare la săptămâna 48 din studiile GEMINI-1 și GEMINI-2 au evidențiat non-inferioritatea asocierii dolutegravir-lamivudină față de dolutegravir în asociere cu CDF tenofovir disoproxil/emtricitabină. Această constatare a fost susținută de analiza combinată a datelor (vezi tabelul 3).

Tabel 3 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiile GEMINI la săptămâna 48 (algoritm de analiză snapshot)

	Date combinate din GEMINI-1 și GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
ARN HIV-1 <50 copii/ml	91%	93%
Diferența între tratamente[†] (intervale de încredere 95%)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Absența răspunsului virusologic	3%	2%
<u>Motive</u>		
Date în timpul ferestrei și ≥50 copii/ml	1%	<1%
Întrerupere din cauza lipsei eficacității	<1%	<1%
Întrerupere din alte motive și încărcătură virală ≥50 copii/ml	<1%	<1%
Modificarea ART	<1%	<1%
Fără date virusologice la fereastra din săptămâna 48	6%	5%
<u>Motive</u>		
Întreruperea participării la studiu din cauza evenimentelor adverse sau decesului	1%	2%
Întreruperea participării la studiu din alte motive	4%	3%
Date lipsă în timpul ferestrei dar menținere în studiu	<1%	0%
ARN HIV-1 <50 copii/ml în funcție de co-variabilele inițiale		
	n/N (%)	n/N (%)
Încărcătura virală la momentul inițial (copii/ml)		
≤100 000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100 000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
CD4+ la momentul inițial (celule/ mm³)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
Subtipul HIV-1		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Altul	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
Sexul		
Masculin	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Feminin	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
Rasa		
Caucasiană	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Afro-americană/africană/altele	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

* Rezultatele analizei combinate concordă cu cele ale studiilor individuale, pentru care criteriul principal de evaluare (diferența în proporția pacienților cu <50 copii/ml ARN HIV-1 la săptămâna 48 pe baza algoritmului snapshot pentru dolutegravir + lamivudină comparativ cu dolutegravir + tenofovir disoproxil /emtricitabină CDF) a fost întrunit. Diferența ajustată a fost de -2,6 (ÎI 95%: -6,7; 1,5) pentru GEMINI-1 și de -0,7 (ÎI 95%: -4,3; 2,9) pentru GEMINI-2 cu o marjă prespecificată pentru non-inferioritate de 10%.

† Pe baza analizei stratificate CMH, ajustată pentru următorii factori de stratificare la momentul inițial: ARN HIV-1 plasmatic (≤100 000 c/ml vs. >100 000 c/ml) și număr de celule CD4+ (≤200 celule/mm³ vs. >200 celule/mm³). Analiză combinată stratificată și în funcție de studiu. Evaluare cu o marjă de non-inferioritate de 10%.

N = numărul de subiecți din fiecare braț de tratament

La săptămâna 96 și la săptămâna 144 în studiile GEMINI, limita inferioară a intervalului de încredere de 95% pentru diferența ajustată de tratament a proporției subiecților cu ARN HIV-1 <50 copii/ml (snapshot) a fost mai mare decât marja de non-inferioritate de -10%, pentru studiile individuale, precum și pentru analiza cumulată, vezi Tabelul 4.

Tabelul 4 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiul GEMINI la săptămâna 96 și 144 (algoritm snapshot)

	Datele cumulate din studiile GEMINI-1 și GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Săptămâna 96		Săptămâna 144	
ARN HIV-1 <50 copii/ml	86%	90%	82%	84%
Diferența de tratament[†] (intervale de încredere 95%)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Absența răspunsului virusologic	3%	2%	3%	3%
<u>Motive</u>				
Date în fereastră și ≥50 copii/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Întrerupt din cauza lipsei eficacității	1%	<1%	1%	<1%
Întrerupt din alte motive și ≥50 copii/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Modificare în TRA	<1%	<1%	<1%	<1%
Fără date virusologice în fereastra de la săptămâna 96/săptămâna 144	11%	9%	15%	14%
<u>Motive</u>				
Studiu întrerupt din cauza evenimentelor adverse sau a decesului	3%	3%	4%	4%
	8%	5%	11%	9%
Studiu întrerupt din alte motive	3%	1%	3%	3%
Pierderea din monitorizare	3%	2%	4%	3%
Retragerea consimțământului	1%	1%	2%	1%
Abateri de la protocol	1%	<1%	2%	1%
Decizia medicului	0%	<1%	<1%	<1%
Date lipsă în timpul ferestrei, dar prezente în studiu				

* Rezultatele analizei cumulate sunt în concordanță cu cele ale studiilor individuale.

† Pe baza ajustării analizei stratificate pentru următorii factori de stratificare inițială: ARN HIV-1 plasmatic (≤100 000 c/ml față de >100 000 c/ml) și numărul de celule CD4+ (≤200 celule/mm³ față de >200 celule/mm³). Analiza cumulată, de asemenea, stratificată în funcție de studiu. Evaluat folosind o marjă de non-inferioritate de 10%.

N = Numărul de subiecți din fiecare grup de tratament

Creșterea medie a numărului de celule T CD4+ până în săptămâna 144 a fost de 302 celule/mm³ în brațul dolutegravir plus lamivudină și de 300 celule/mm³ în brațul dolutegravir plus tenofovir/emtricitabină.

Subiecți supresați din punct de vedere virusologic

Eficacitatea dolutegravir/lamivudină la subiecții supresați din punct de vedere virusologic este susținută de datele dintr-un studiu clinic randomizat, deschis (TANGO [204862]). Un total de 741 de subiecți adulți infectați cu HIV-1, fără dovezi de rezistență la clasa INRT sau a inhibitorilor de integrază (INSTI) și care se aflau într-un regim de tratament supresiv stabil pe bază de tenofovir alafenamidă (RBT), au primit tratament în cadrul studiilor. Subiecții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra dolutegravir/lamivudină CDF sau pentru a continua cu RBT timp de până la 200 de săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în conformitate cu clasa medicamentelor de bază la momentul inițial (inhibitor de protează [IP], INSTI sau inhibitor non-nucleozidic de reverstranscriptază [INNT]). Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost proporția subiecților cu ARN HIV-1

plasmatic ≥ 50 c/ml (non-răspuns virusologic) conform categoriei snapshot a FDA la săptămâna 48 (ajustată pentru factorul de stratificare a randomizării).

La momentul inițial, vârsta medie a subiecților a fost de 39 ani, 8% au fost de sex feminin și 21% de rasă non-albă, 5% au fost CDC clasa C (SIDA) și 98% dintre subiecți au avut numărul inițial de celule CD4+ ≥ 200 celule/mm³; aceste caracteristici au fost similare între brațele de tratament. Subiecții au fost tratați cu TRA o perioadă medie de aproximativ 3 ani înainte de Ziua 1. Aproximativ 80% erau tratați cu RBT bazat pe INSTI (în principal elvitegravir/c) la momentul inițial.

În analiza primară de 48 de săptămâni asocierea dolutegravir/lamivudină nu a fost inferioară RBT, <1% dintre subiecți din ambele brațe de tratament au experimentat eșecul virusologic (ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml) (Tabelul 5).

Tabelul 5 Rezultatele virusologice ale tratamentului randomizat în studiul TANGO la săptămâna 48 (algoritm snapshot)

	DTG/3TC N=369	RBT N=372
ARN HIV-1 <50 copii/ml*	93%	93%
Absența răspunsului virusologic (≥ 50 copii/ml)**	<1%	<1%
Diferența de tratament[†] (intervale de încredere 95%)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
Motive pentru absența răspunsului virusologic:		
Date în fereastră și ≥ 50 copii/ml	0%	0%
Întrerupt din cauza lipsei eficacității	0%	<1%
Întrerupt din alte motive și ≥ 50 copii/ml	<1%	0%
Modificare în TRA	0%	0%
Fără date virusologice în fereastra de la săptămâna 48	7%	6%
Motive		
Studiu întrerupt din cauza evenimentelor adverse sau a decesului	3%	<1%
Studiu întrerupt din alte motive	3%	6%
Date lipsă în timpul ferestrei, dar prezente în studiu	0%	<1%

Pe baza unei marje de non-inferioritate de 8%, DTG/3TC nu este inferior RBT la săptămâna 48 în analiza secundară (proporția subiecților care au atins <50 copii/ml ARN HIV-1 plasmatic).

**Pe baza unei marje de non-inferioritate de 4%, DTG/3TC nu este inferior RBT la săptămâna 48 în analiza primară (proporția subiecților cu ARN HIV-1 plasmatic ≥ 50 c/ml).

[†]Pe baza ajustării analizei stratificate CMH pentru clasa celui de-al treilea medicament la momentul inițial (PI, INNRT, INSTI).

N = Numărul de subiecți din fiecare grup de tratament; RBT = schema de tratament pe bază de tenofovir alafenamidă.

Rezultatele tratamentului între brațele de tratament la săptămâna 48 au fost similare în cadrul factorului de stratificare, al clasei celui de-al treilea medicament la momentul inițial și între subgrupuri în raport cu vârsta, sexul, rasa, numărul inițial de celule CD4+, stadiul CDC al bolii HIV și țările. Modificarea medie față de valoarea inițială a numărului de CD4+ la săptămâna 48 a fost de 22,5 celule pe mm³ la subiecții care au trecut la dolutegravir/lamivudină și de 11,0 celule pe mm³ la subiecții care au rămas la RBT.

La săptămâna 96 în studiul TANGO, procentul subiecților cu ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml (snapshot) a fost de 0,3% în brațul de tratament cu dolutegravir/lamivudină și, respectiv, 1,1% în brațul de tratament cu dolutegravir/lamivudină și, respectiv, RBT. Pe baza unei marje de non-inferioritate de 4%, asocierea dolutegravir/lamivudină nu a rămas inferioară RBT, având în vedere că limita superioară a ÎI 95% pentru diferența de tratament ajustată (- 2,0%; 0,4%) a fost mai mică de 4% pentru populația ITT E.

Modificarea mediană față de valoarea inițială a numărului de celule T CD4+ în săptămâna 96 a fost de 61 celule/mm³ în brațul tratament cu dolutegravir/lamivudină și de 45 celule/mm³ în brațul de tratament cu RBT.

La săptămâna 144, procentul subiecților cu ARN HIV-1 ≥ 50 c/ml (snapshot) a fost de 0,3% în brațul de tratament cu dolutegravir/lamivudină și, respectiv, de 1,3% în brațul de tratament cu RBT. Pe baza unei marje de non-inferioritate de 4%, asocierea dolutegravir/lamivudină nu a rămas inferioară RBT, având în vedere că limita superioară a ÎI 95% pentru diferența de tratament ajustată (-2,4%, 0,2%) a fost mai mică de 4% pentru populația ITT E.

Modificarea mediană față de valoarea inițială a numărului de celule T CD4+ în săptămâna 144 a fost de 36 celule/mm³ în brațul de tratament cu dolutegravir/lamivudină și de 35 celule/mm³ în brațul de tratament cu RBT.

Copii și adolescenți

Eficacitatea Dovato sau a combinației duble dolutegravir plus lamivudină (ca medicamente separate) nu a fost studiată la copii sau adolescenți.

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Dovato la una sau mai multe dintre subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul infecției cu HIV.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La administrarea în stare de repaus alimentar, dolutegravir s-a dovedit a fi bioechivalent sub aspectul C_{max} atunci când s-a comparat Dovato cu dolutegravir 50 mg administrat concomitent cu lamivudină 300 mg. Valoarea ASC_{0-i} pentru dolutegravir a fost cu 16% mai mare pentru Dovato decât pentru dolutegravir 50 mg administrat concomitent cu lamivudină 300 mg. Această creștere nu este considerată relevantă clinic.

La administrarea în stare de repaus alimentar, lamivudina s-a dovedit a fi bioechivalentă din punct de vedere al ASC , atunci când s-a comparat Dovato cu lamivudină 300 mg administrată concomitent cu dolutegravir 50 mg. Valoarea C_{max} a lamivudinei din componența Dovato a fost cu 32% mai mare decât a lamivudinei 300 mg administrate concomitent cu dolutegravir 50 mg. Valoarea mai mare a C_{max} pentru lamivudină nu a fost considerată relevantă clinic.

Absorbție

Dolutegravir și lamivudina sunt absorbite rapid în urma administrării orale. Biodisponibilitatea absolută a dolutegravir nu a fost stabilită. Biodisponibilitatea absolută a lamivudinei administrate oral la adulți este de aproximativ 80-85%. Pentru Dovato, durata mediană până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) este de 2,5 ore în cazul dolutegravir și de 1,0 oră în cazul lamivudinei, la administrarea în condiții de repaus alimentar.

Expunerea la dolutegravir a fost în general similară la subiecții sănătoși și la subiecții cu infecție cu HIV-1. La subiecții adulți infectați cu HIV-1, în urma administrării de dolutegravir 50 mg o dată pe zi, parametrii farmacocinetici la starea de echilibru (media geometrică [%CV]) în baza analizelor farmacocinetice la nivelul populației au fost $ASC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g/ml}$ și $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g/ml}$. În urma administrării orale de doze repetate de lamivudină 300 mg o dată pe zi timp de șapte zile, media (CV) C_{max} la starea de echilibru este de 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26%) și media (CV) $ASC_{(0-24)}$ este de 8,87 $\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$ (21%).

Administrarea unui singur comprimat de Dovato cu o masă bogată în grăsimi a crescut $ASC_{(0-\infty)}$ și C_{max} pentru dolutegravir cu 33% și, respectiv, 21% și a scăzut C_{max} a lamivudinei cu 30% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Valoarea $ASC_{(0-\infty)}$ pentru lamivudină nu a fost

influențată de administrarea cu o masă bogată în grăsimi. Aceste modificări nu sunt semnificative din punct de vedere clinic. Dovato poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție a dolutegravir (Vd/F) este de 17-20 l. Studiile privind administrarea intravenoasă de lamivudină au arătat că volumul mediu aparent de distribuție este de 1,3 l/kg.

Dolutegravir se leagă în proporție mare (>99%) de proteinele plasmaticice umane conform datelor din studiile *in vitro*. Legarea dolutegravir de proteinele plasmaticice este independentă de concentrația plasmatică de dolutegravir. Raportul concentrației totale sanguine și plasmaticice pentru medicamentul marcat radioactive a variat între 0,441 și 0,535, indicând o asociere minimă a radioactivității cu componentele celulare sanguine. Frațiunea liberă a dolutegravir în plasmă este crescută în prezența unor valori mici ale albuminei serice (< 35 g/l), după cum se observă la subiecții cu insuficiență hepatică moderată. Lamivudina are o farmacocinetică liniară pe intervalul dozelor terapeutice și se leagă în proporție limitată de proteinele plasmaticice *in vitro* (< 16%- 36% de albumina serică).

Dolutegravir și lamivudina sunt prezente în lichidul cefalorahidian (LCR). La 13 subiecți netratați anterior care au urmat un regim stabil de administrare a dolutegravir cu abacavir/lamivudină, concentrația de dolutegravir în LCR a avut valoarea medie de 18 ng/ml (comparabilă cu a concentrației fracției nelegate și mai mare decât CI_{50}). Raportul mediu al concentrațiilor de lamivudină în LCR/ser la 2-4 ore după administrarea pe cale orală a fost de aproximativ 12%. Nu se cunoaște amploarea reală a penetrării lamivudinei la nivel SNC și corelația acesteia cu eficacitatea clinică.

Dolutegravir este prezent în tractul genital feminin și masculin. ASC în lichidul cervicovaginal, țesutul cervical și țesutul vaginal au fost de 6-10% din valorile plasmaticice corespunzătoare la starea de echilibru. ASC în lichidul seminal și în țesutul rectal a fost de 7% și, respectiv, de 17% din valorile plasmaticice corespunzătoare la starea de echilibru.

Metabolizare

Dolutegravir este în principal metabolizat pe calea UGT1A1 cu o componentă CYP3A minoră (9,7% din doza totală administrată în cadrul unui studiu de echilibru al maselor derulat la om). Dolutegravir este compusul predominant care circulă în plasmă; eliminarea renală a substanței active nemodificate este scăzută (< 1 % din doză). Cincizeci și trei la sută din doza orală totală este excretată în materiile fecale în formă nemodificată. Nu se cunoaște dacă acest lucru se datorează integral sau parțial substanței active neabsorbite sau excreției biliare a conjugatului glucuronidat, care poate fi degradat suplimentar până la formarea compusului părinte în lumenul intestinal. Treizeci și doi la sută din doza orală totală este excretată în urină, fiind reprezentată de glucuronoconjugatul eteric al dolutegravir (18,9% din doza totală), de metabolitul rezultat prin N-dezalchilare (3,6% din doza totală), precum și de un metabolit format prin oxidarea carbonului benzilic (3,0% din doza totală).

Metabolizarea lamivudinei reprezintă o cale minoră de eliminare. Lamivudina este eliminată preponderent pe cale renală, sub forma de lamivudină netransformată. Probabilitatea interacțiunii metabolice a altor medicamente cu lamivudina este mică, având în vedere metabolizarea hepatică redusă a acesteia (5-10%).

Interacțiuni medicamentoase

In vitro, dolutegravir a demonstrat absența inhibării directe sau o inhibare redusă ($CI_{50}>50 \mu M$) a enzimelor citocromului P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, a UGT1A1 sau UGT2B7, sau a transportorilor Pgp, BCRP, BSEP, a polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, a proteinei 2 asociată cu rezistența la medicamente (MRP2) sau MRP4. *In vitro*, dolutegravir nu a indus CYP1A2, CYP2B6 sau CYP3A4. Pe baza acestor date nu se estimează ca dolutegravir va afecta farmacocinetica

medicamentelor care constituie substraturi ale enzimelor sau proteinelor transportoare majore (vezi pct. 4.5).

In vitro, dolutegravir nu a fost substrat pentru OATP 1B1, OATP 1B3 sau OCT 1.

In vitro, lamivudina nu a inhibat sau indus activitatea enzimelor CYP (precum CYP3A4, CYP2C9 sau CYP2D6) și a demonstrat o inhibiție slabă sau absența oricărei inhibiții a OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP și P-gp, MATE1 sau MATE2-K. Prin urmare, nu se anticipează că lamivudina va afecta concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale acestor enzime sau transportori.

Lamivudina nu a fost metabolizată semnificativ de către enzimele CYP.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminal al dolutegravir este de ~ 14 ore. Clearance-ul oral aparent (Cl/F) este de aproximativ 1 l/oră la pacienții infectați cu HIV potrivit unei analize farmacocinetice la nivelul populației.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare observat în cazul lamivudinei este de 18 până la 19 ore. În cazul pacienților tratați cu lamivudină 300 mg o dată pe zi, timpul de înjumătățire intracelulară prin eliminare pentru lamivudină-TP a fost de 16-19 ore. Clearance-ul sistemic mediu pentru lamivudină este de aproximativ 0,32 l/h/kg, predominant pe cale renală (> 70%) prin sistemul de transport cationic organic. Studiile efectuate la pacienți cu insuficiență renală au evidențiat faptul că eliminarea lamivudinei este afectată de disfuncția renală. La pacienții cu clearance al creatininei < 30 ml/min este necesară reducerea dozei (vezi pct. 4.2).

Corelații farmacocinetice/farmacodinamice

Într-un studiu randomizat, de determinare a dozei, subiecții infectați cu HIV-1 care au fost tratați cu dolutegravir în monoterapie (ING111521) au demonstrat o activitate antivirală rapidă și dependentă de doză, cu scăderi medii ale ARN HIV-1 de 2,5 log₁₀ în ziua 11 pentru doza de 50 mg. Acest răspuns antiviral a fost menținut timp de 3 până la 4 zile după ultima doză în grupul care a primit 50 mg.

Grupe speciale de pacienți

Copii

Farmacocinetica dolutegravir la 10 adolescenți (cu vârste între 12 și 17 ani) infectați cu HIV-1 și expuși anterior la tratament cu antiretrovirale a indicat că administrarea unei doze de 50 mg de dolutegravir pe cale orală o dată pe zi a determinat un nivel de expunere la dolutegravir comparabil cu cel observat la adulții tratați cu dolutegravir 50 mg pe cale orală, o dată pe zi.

Datele disponibile de la adolescenți tratați cu o doză zilnică de 300 mg de lamivudină sunt limitate. Parametrii farmacocinetici sunt comparabili cu cei raportați la adulți.

Vârstnici

Analiza farmacocineticii dolutegravir la nivelul populației pe baza datelor obținute de la adulți infectați cu HIV-1 a relevat absența oricărui efect clinic relevant al vârstei asupra expunerii la dolutegravir.

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir și lamivudină la subiecți cu vârsta >65 ani sunt limitate.

Insuficiență renală

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir și lamivudină au fost obținute separat.

Clearance-ul renal al substanței active nemodificate este o cale minoră de eliminare pentru dolutegravir. A fost efectuat un studiu asupra farmacocineticii dolutegravir la pacienți cu insuficiență

renală severă ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$). Nu au fost observate diferențe farmacocinetice importante din punct de vedere clinic între subiecții cu insuficiență renală severă ($\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$) și subiecții sănătoși din grupul martor corespunzător. Dolutegravir nu a fost studiat la pacienți dializați, însă nu sunt anticipate diferențe de expunere.

Studiile cu lamivudină au evidențiat concentrații plasmatice (ASC) crescute la pacienți cu disfuncție renală din cauza clearance-ului redus.

Pe baza datelor despre lamivudină, Dovato nu este recomandat la pacienți cu clearance al creatininei $< 30 \text{ ml/min}$.

Insuficiență hepatică

Datele farmacocinetice pentru dolutegravir și lamivudină au fost obținute separat.

Dolutegravir este preponderent metabolizat și eliminat pe cale hepatică. O doză unică de dolutegravir 50 mg a fost administrată la 8 subiecți cu insuficiență hepatică moderată (clasa B Child-Pugh) și la 8 adulți sănătoși corespunzători din grupul martor. Deși concentrația plasmatică totală de dolutegravir a fost similară, în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată a fost observată o creștere de 1,5- 2 ori a fracțiunii nelegate a dolutegravir comparativ cu subiecții sănătoși din grupul martor. Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată nu este considerată necesară. Efectul insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii dolutegravir nu a fost studiat.

Datele obținute de la pacienți cu insuficiență hepatică moderată până la severă indică faptul că farmacocinetica lamivudinei nu este afectată semnificativ de disfuncția hepatică.

Polimorfisme ale enzimelor implicate în metabolizarea medicamentelor

Nu există dovezi potrivit cărora polimorfismele comune ale enzimelor ce metabolizează medicamentele ar modifica farmacocinetica dolutegravir într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic. În cadrul unei metaanalize care a folosit probe farmacogenomice colectate în studii clinice de la subiecți sănătoși, subiecții cu genotipuri UGT1A1 ($n = 7$) conferind o metabolizare lentă a dolutegravir au avut un clearance cu 32% mai mic al dolutegravir și ASC cu 46% mai mare, comparativ cu subiecții ce prezentau genotipuri asociate unei metabolizări normale prin intermediul UGT1A1 ($n = 41$).

Sexul

Analizele de farmacocinetică (FC) populațională pe baza datelor FC cumulate din studiile clinice în care s-a administrat dolutegravir sau lamivudină în asociere cu alte ARV la pacienți adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al sexului pacientului asupra expunerii la dolutegravir sau lamivudină. Nu au fost înregistrate dovezi care să susțină necesitatea ajustării dozei de dolutegravir sau lamivudină pe baza efectelor sexului asupra parametrilor FC.

Rasa

Analizele FC populaționale pe baza datelor farmacocinetice cumulate din studiile clinice în care s-a administrat dolutegravir în asociere cu alte ARV la pacienți adulți nu au evidențiat efecte clinic relevante din punct de vedere al rasei pacientului asupra expunerii la dolutegravir. Farmacocinetica dolutegravir după administrarea unei doze unice pe cale orală la subiecți din Japonia este aparent similară cu parametrii observați la subiecți din Occident (SUA). Nu au fost înregistrate dovezi care să susțină necesitatea ajustării dozei de dolutegravir sau lamivudină pe baza efectelor rasei asupra parametrilor FC.

Infecția concomitentă cu virusul hepatitei B sau C

Analiza farmacocinetică populațională a evidențiat faptul că infecția concomitentă cu virusul hepatitei C nu a avut nici un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra expunerii la dolutegravir. Datele farmacocinetice provenite de la subiecți cu infecție concomitentă cu hepatita B sunt limitate (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile date privind efectele administrării concomitente a dolutegravir și lamivudină la animale.

Carcinogenitate și mutagenitate

Dolutegravir nu s-a dovedit mutagen sau clastogen în cadrul testelor *in vitro* pe culturi de bacterii și celule de mamifere și în cadrul testului micronucleic *in vivo* efectuat la rozătoare. Lamivudina nu a avut efecte mutagene în testele pe culturi bacteriene, dar similar altor analogi nucleozidici, inhibă replicarea ADN-ului celular în testele *in vitro* la mamifere, cum ar fi testul pe celulele limfomatoase de șoarece. Rezultatele a două teste micronucleice *in vivo* pe șobolan cu lamivudină au fost negative. Studiile *in vivo* nu au evidențiat activitate genotoxică pentru lamivudină.

Potențialul carcinogen al combinației dolutegravir cu lamivudină nu a fost testat. Dolutegravir nu s-a dovedit a fi carcinogen în studiile de lungă durată efectuate la șoarece și șobolan. În studiile de carcinogenitate cu administrare orală de lungă durată la șobolan și șoarece, lamivudina nu a demonstrat potențial carcinogen.

Studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile de toxicitate asupra funcției de reproducere la animale, s-a demonstrat că dolutegravir și lamivudina traversează bariera placentară.

Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de șobolan în doze de până la 1000 mg/kg și zi, din ziua 6 până în ziua 17 de gestație nu a generat toxicitate maternă, efecte toxice asupra dezvoltării sau efecte teratogene (expunere de 37,2 ori mai mare decât cea cu doza de 50 mg administrată la om, pe baza ASC după administrarea dozei unice în starea de repaus alimentar). Administrarea orală de dolutegravir la femelele gestante de iepure în doze de până la 1000 mg/kg și zi, din ziua 6 până în ziua 18 de gestație nu a generat efecte toxice asupra dezvoltării sau efecte teratogene (expunere de 0,55 ori mai mare decât cea cu doza de 50 mg administrată la om, pe baza ASC după administrarea dozei unice în starea de repaus alimentar). La iepure, toxicitatea maternă (scăderea consumului de alimente, cantități reduse/inexistente de materii fecale/urină, suprimarea creșterii în greutate) a fost observată la administrarea a 1000 mg/kg (expunere de 0,55 ori mai mare decât cea cu doza de 50 mg administrată la om, pe baza ASC după administrarea dozei unice în starea de repaus alimentar).

Lamivudina nu a fost teratogenă în studiile efectuate la animale, însă au existat indicii privind creșterea incidenței deceselor embrionare precoce la iepure, la niveluri de expunere relativ scăzute, comparabil cu cele atinse la om. La șobolan nu a fost observat un efect similar, chiar la niveluri de expunere sistemică foarte mari.

Studiile privind efectele asupra fertilității la șobolani au demonstrat că dolutegravir sau lamivudina nu are niciun efect asupra fertilității masculine sau feminine.

Toxicitatea la doze repetate

Efectul tratamentului zilnic de lungă durată cu doze mari de dolutegravir a fost evaluat în studii de toxicitate la administrarea de doze orale repetate la șobolan (până la 26 săptămâni) și la maimuță (până la 38 de săptămâni). Efectul principal al dolutegravir a fost intoleranța gastro-intestinală sau iritații la șobolan și maimuță la administrarea de doze ce generează expuneri sistemice de aproximativ 28,5 și, respectiv, 1,1 ori expunerea clinică umană la doza de 50 mg, pe baza ASC după administrarea dozei unice în starea de repaus alimentar. Deoarece se consideră că intoleranța gastro-intestinală (GI) este cauzată de administrarea locală a substanței active, parametrii mg/kg sau mg/m² sunt factori adecvați de determinare a siguranței pentru această toxicitate. Intoleranța GI la maimuțe s-a produs la de 30 de

ori doza umană în mg/kg echivalentă (pe baza a 50 kg la om), precum și de 11 ori doza umană în mg/m² echivalentă pentru o doză clinică totală de 50 mg zilnic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină
Amidonglicolat de sodiu
Stereat de magneziu
Manitol (E421)
Povidonă (K29/32)
Stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Macrogol
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Ambalaj tip flacon

4 ani.

Ambalaj tip blister

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj tip flacon

Flacoane de PEÎD (polietilenă de înaltă densitate) albe, opace, prevăzute cu un capac cu sistem de închidere securizat pentru copii, sigilate cu folie termosudată cu o față de polietilenă. Fiecare ambalaj include un flacon care conține 30 de comprimate filmate.

Ambalaje multiple care conțin 90 (3 ambalaje cu flacon a câte 30) comprimate filmate.

Ambalaj tip blister

Blistere din poli(clorotrifluoretilenă) (PCTFE), cu ambele fețe laminate cu o peliculă de clorură de polivinil (PVC), sigilate cu sistem de închidere securizat pentru copii din folie de aluminiu acoperită

prin termosudare cu o peliculă de lac. Fiecare ambalaj tip blister cu 30 comprimate filmate constă din patru blistere care conțin 7 comprimate filmate și un blister care conține 2 comprimate filmate.

Ambalaje multiple care conțin 90 (3 ambalaje tip blister a câte 30) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare

Orice produs medicinal neutilizat sau deșeurile provenite din utilizarea unor astfel de produse trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 1 iulie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 21 Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt stabilite în lista de date de referință la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată în articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și în orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) va efectua activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- La cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- La modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU FLACON (DOAR AMBALAJELE INDIVIDUALE)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1370/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

dovato

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
NS:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU FLACON (DOAR AMBALAJELE MULTIPLE - CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 90 (3 ambalaje a câte 30) comprimate

3×30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1370/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

dovato

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
NS:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU FLACON (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU -
COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate. Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1370/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

dovato

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETA FLACONULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovato 50 mg/300 mg comprimate
dolutegravir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJUL UNITAR TIP BLISTER (DOAR AMBALAJELE INDIVIDUALE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

30 comprimate

×4 Text aferent pictogramei pentru blisterul cu 7 comprimate

×1 Text aferent pictogramei pentru blisterul cu 2 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1370/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

dovato

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
NS:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJUL UNITAR TIP BLISTER (DOAR AMBALAJELE MULTIPLE - CU CHENAR ALBASTRU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Ambalaj multiplu: 90 (3 ambalaje a câte 30) comprimate

3×30 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1370/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

dovato

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
NS:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJUL UNITAR TIP BLISTER (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU - COMPONENTĂ A AMBALAJULUI MULTIPLU)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/lamivudină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 comprimate. Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi vândută separat.

×4 Text aferent pictogramei pentru blisterul cu 7 comprimate

×1 Text aferent pictogramei pentru blisterul cu 2 comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare pe cale orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/19/1370/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

dovato

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETĂ PENTRU BLISTER (ambalaj tip blister cu 7 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/lamivudină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Lu.
Ma.
Mi.
Jo.
Vi.
Sb.
Du.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE

ETICHETĂ PENTRU BLISTER (ambalaj tip blister cu 2 comprimate)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate
dolutegravir/lamivudină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ViiV Healthcare BV

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE<, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI>

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Ziua Spațiu liber inclus pentru a scrie ziua săptămânii
Ziua Spațiu liber inclus pentru a scrie ziua săptămânii

B. PROSPECTUL

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Dovato 50 mg/300 mg comprimate filmate dolutegravir/lamivudină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Dovato și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dovato
3. Cum să luați Dovato
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Dovato
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Dovato și pentru ce se utilizează

Dovato este un medicament care conține două substanțe active utilizate în tratamentul infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV): dolutegravir și lamivudină. Dolutegravir face parte dintr-o clasă de medicamente antiretrovirale denumite *inhibitori de integrază* (IIN), iar lamivudina aparține unei clase de medicamente antiretrovirale numite *inhibitori nucleozidici ai revers transcriptazei* (INRT).

Dovato este utilizat în tratamentul infecției cu HIV la adulți și la adolescenți cu vârsta peste 12 ani și o greutate corporală de minimum 40 kg.

Dovato nu vindecă infecția cu HIV; acesta menține cantitatea de virus din organismul dumneavoastră la un nivel scăzut. Acest lucru ajută la menținerea numărului de celule CD4 în organism la valori adecvate. Celulele CD4 sunt un tip de celule albe din sânge, cu rol important în organism, deoarece îl ajută să lupte împotriva infecțiilor.

Nu toate persoanele răspund la tratamentul cu Dovato în același mod. Medicul dumneavoastră va monitoriza eficacitatea tratamentului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Dovato

Nu luați Dovato

- Dacă sunteți **alergic** (*hipersensibil*) la dolutegravir sau lamivudină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați un alt medicament, numit **fampridină** (cunoscut, de asemenea, ca dalfampridină; utilizat în tratamentul sclerozei multiple).

→ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă credeți că una dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Unele persoane care iau Dovato sau alte tratamente combinate pentru infecția cu HIV sunt mai expuse riscului de apariție a reacțiilor adverse grave. Trebuie să aveți în vedere că există riscuri suplimentare:

- dacă aveți o boală a ficatului moderată sau severă
- dacă ați avut vreodată o boală a ficatului, inclusiv hepatita B sau C (dacă aveți infecție cu virus hepatitic B, nu întrerupeți tratamentul cu Dovato fără recomandarea medicului dumneavoastră, deoarece vă poate reapărea hepatita)
- dacă aveți o problemă cu rinichii.

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a utiliza Dovato** dacă oricare dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Puteți avea nevoie să vi se efectueze controale suplimentare, inclusiv analize de sânge, pe durata administrării medicamentului. Vezi pct. 4 pentru informații suplimentare.

Reacții alergice

Dovato conține dolutegravir. Dovato poate cauza o reacție alergică gravă denumită *reacție de hipersensibilitate*. Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot apărea în timp ce luați Dovato.

→ **Citiți informațiile privind „Reacțiile alergice”** de la pct. 4 din acest prospect.

Simptome importante pe care trebuie să le aveți în vedere

La unele persoane tratate cu medicamente împotriva infecției cu HIV pot apărea alte afecțiuni, care pot fi grave. Acestea includ:

- simptome de infecție sau inflamație
- dureri și rigiditate la nivelul articulațiilor și probleme osoase

Trebuie să fiți informat asupra semnelor și simptomelor importante care pot apărea în timp ce luați Dovato.

→ **Citiți informațiile privind „Alte reacții adverse posibile”** de la punctul 4 din acest prospect.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu este destinat utilizării la copii cu vârsta sub 12 ani și la adolescenți cu o greutate mai mică de 40 kg, deoarece nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Dovato împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente.

Nu luați Dovato împreună cu următorul medicament:

- fampridină (cunoscut, de asemenea, ca dalfampridină), utilizat în tratamentul **sclerozei multiple**.

Unele medicamente pot influența modul în care acționează Dovato sau pot crește probabilitatea de apariție a reacțiilor adverse. De asemenea, Dovato poate influența modul în care acționează alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- metformin, pentru tratarea **diabetului zaharat**
- medicamente denumite **antiacide**, pentru tratarea **indigestiei** și **arsurilor gastroesofagiene**. **Nu administrați niciun antiacid** în interval de 6 ore înainte de a lua Dovato sau timp de cel puțin 2 ore după ce l-ați luat (vezi și pct. 3, „Cum să luați Dovato”)
- suplimente alimentare sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu. **Dacă luați Dovato împreună cu alimente**, puteți lua suplimente alimentare sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu în același timp cu Dovato. **Dacă nu luați Dovato împreună cu alimente, nu trebuie să luați suplimente alimentare sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu** în interval de 6 ore înainte de a lua Dovato sau timp de cel puțin 2 ore după ce l-ați luat (vezi și pct. 3, „Cum să luați Dovato”)
- emtricitabină, etravirină, efavirenz, nevirapină sau tipranavir/ritonavir utilizate în tratamentul **infecției cu HIV**

- medicamente (de obicei lichide) care conțin sorbitol și alți alcooli derivați din zahăr (precum xilitol, manitol, lactitol sau maltitol), utilizate în mod regulat
- cladribină pentru tratarea **leucemiei** sau **sclerozei multiple**
- rifampicină, utilizată în tratamentul tuberculozei (TB) și al altor **infecții bacteriene**
- fenitoină și fenobarbital utilizate în tratamentul **epilepsiei**
- oxcarbazepină și carbamazepină utilizate în tratamentul **epilepsiei sau al tulburării bipolare**
- **sunătoare** (*Hypericum perforatum*), un remediu din plante pentru tratarea **depresiei**.

→ **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați oricare dintre acestea.

Medicul dumneavoastră poate decide să vă ajusteze doza sau poate considera că aveți nevoie de controale suplimentare.

Sarcină

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă:

→ **Discutați cu medicul dumneavoastră** despre riscurile și beneficiile tratamentului cu

Dovato.

Anunțați imediat medicul dacă ați rămas gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Medicul dumneavoastră vă va reevalua tratamentul. Nu opriți administrarea Dovato fără a discuta cu medicul dumneavoastră, deoarece acest lucru poate avea efecte nocive atât asupra dumneavoastră, cât și asupra fătului.

Alăptarea

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV, deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

O cantitate mică din substanțele din compoziția Dovato poate trece, de asemenea, în laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați** cu medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dovato vă poate cauza stări de amețală sau poate avea alte reacții adverse care vă diminuează atenția.

→ Nu conduceți vehicule sau folosiți utilaje decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

Dovato conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Dovato

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

- Doza recomandată de Dovato este **de un comprimat o dată pe zi**.

Înghițiți comprimatul cu un lichid. Dovato poate fi administrat împreună cu sau fără alimente.

Ambalajul de tip blister Dovato pentru 30 de zile conține patru blistere cu 7 comprimate și un blister cu 2 comprimate. Pentru a vă ajuta să urmăriți administrarea medicamentului pe parcursul celor 30 de zile, blisterul cu 7 comprimate are tipărite zilele săptămânii, iar blisterul cu 2 comprimate este prevăzut cu două spații goale, în care puteți scrie ziua respectivă.

Utilizarea la adolescenți

Adolescenții cu vârsta între 12 și 17 ani și greutatea corporală de cel puțin 40 kg pot utiliza doza pentru adulți de un comprimat o dată pe zi.

Medicamente antiacide

Antiacidele utilizate pentru tratarea indigestiei și arsurilor gastroesofagiene pot împiedica absorbția Dovato în organism și îi pot reduce eficacitatea.

Nu administrați niciun antiacid în interval de 6 ore înainte de a lua Dovato sau timp de cel puțin 2 ore după ce l-ați luat. Puteți lua alte medicamente care scad nivelul de acid gastric, cum sunt ranitidina și omeprazolul în același timp cu Dovato.

→ Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea medicamentelor care scad nivelul acidului gastric împreună cu Dovato.

Suplimente alimentare sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu

Suplimentele alimentare sau multivitaminele care conțin calciu, fier sau magneziu pot împiedica absorbția Dovato în organism și îi pot reduce eficacitatea.

Dacă luați Dovato împreună cu alimente, puteți lua suplimente alimentare sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu în același timp cu Dovato. Dacă nu luați Dovato împreună cu alimente, nu trebuie să luați suplimente alimentare sau multivitamine care conțin calciu, fier sau magneziu în interval de 6 ore înainte de a lua Dovato sau timp de cel puțin 2 ore după ce l-ați luat.

→ Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări suplimentare privind administrarea suplimentelor sau multivitaminelor care conțin calciu, fier sau magneziu împreună cu Dovato.

Dacă luați mai mult Dovato decât trebuie

Dacă luați prea multe comprimate de Dovato, **adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări**. Dacă este posibil, arătați-le ambalajul Dovato.

Dacă uitați să luați Dovato

Dacă uitați să vă administrați o doză, luați doza omisă imediat ce vă amintiți. Dacă însă doza următoare trebuie administrată în mai puțin de 4 ore, nu mai luați doza omisă și administrați-o pe următoarea la ora obișnuită. Apoi continuați tratamentul la fel ca înainte.

→ **Nu luați o doză dublă** pentru a compensa doza omisă.

Nu întrerupeți tratamentul cu Dovato fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Luați Dovato atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră. Nu întrerupeți administrarea decât dacă vă spune medicul dumneavoastră. Întreruperea tratamentului cu Dovato vă poate afecta sănătatea și modul în care acționează tratamentul viitor.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele, **prin urmare este foarte important să discutați cu medicul dumneavoastră despre orice modificări survenite în starea dumneavoastră de sănătate**.

Reacții alergice

Dovato conține dolutegravir. Dovato poate cauza o reacție alergică gravă denumită *reacție de hipersensibilitate*. Aceasta este o reacție adversă mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane) care apare la pacienții tratați cu dolutegravir. Dacă prezentați următoarele simptome:

- erupție pe piele
 - temperatură mare (*febră*)
 - lipsă de energie (*oboseală*)
 - umflare, uneori a feței sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăți la respirație
 - dureri musculare sau articulare
- **Mergeți imediat la medic.** Medicul dumneavoastră poate decide să vă efectueze analize de ficat, rinichi sau de sânge și vă poate recomanda să întrerupeți tratamentul cu Dovato.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- durere de cap
- diaree
- senzație de rău (*greață*)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- depresie (sentimente de tristețe profundă și inutilitate)
- erupții pe piele
- mâncărimi (*prurit*)
- stare de rău (*vărsături*)
- dureri sau disconfort la nivelul stomacului (*în zona abdomenului*)
- creștere în greutate
- eliminare de gaze intestinale (*flatulență*)
- amețeli
- senzație de somnolență
- dificultate de a dormi (*insomnie*)
- vise anormale
- lipsă de energie (*oboseală*)
- cădere a părului
- anxietate
- durere la nivelul articulațiilor
- dureri musculare.

Reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge sunt:

- creștere a valorilor enzimelor hepatice (*aminotransferazele*)
- creștere a valorilor enzimelor produse la nivelul mușchilor (*creatinfosfokinază*).

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** persoane:

- inflamație a ficatului (*hepatită*)
- tentativă de sinucidere (în special la pacienți care au mai avut depresie sau probleme de sănătate mintală)
- gânduri de sinucidere (în special la pacienți care au mai avut depresie sau probleme de sănătate mintală).
- atac de panică

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot apărea la analizele de sânge sunt:

- scădere a numărului celulelor cu rol în coagularea sângelui (*trombocitopenie*)
- scădere a numărului de celule roșii (*anemie*) sau albe (*neutropenie*) din sânge

Reacții adverse rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 1000** persoane:

- insuficiență hepatică (semnele pot include îngălbenire a pielii și a albului ochilor sau urină neobișnuit de închisă la culoare)
- umflare, uneori a feței sau gurii (*angioedem*), cauzând dificultăți la respirație
- inflamație a pancreasului (*pancreatită*)
- deteriorare a țesutului muscular
- sinucidere (în special la pacienți care au mai avut depresie sau probleme de sănătate mintală)

→ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă aveți orice alte probleme de sănătate mintală (de asemenea, vezi mai sus și alte probleme de sănătate mintală).

Reacții adverse rare care pot apărea la analizele de sânge sunt:

- creștere a bilirubinei (test al funcției ficatului)
- creștere a valorilor unei enzime denumite *amilază*

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta **până la 1 din 10000** persoane:

- acidoză lactică (cantitate foarte mare de acid lactic în sânge)
- amorțeală și senzație de furnicături la nivelul pielii (senzația de ace)
- senzație de slăbiciune la nivelul membrelor.

Reacții adverse foarte rare care pot apărea la analizele de sânge sunt:

- incapacitate a măduvei spinării de a produce celule roșii sanguine noi (*aplazie eritrocitară pură*)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

Nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile:

- o afecțiune în care celulele roșii din sânge nu se formează corespunzător (*anemie sideroblastică*)

Alte reacții adverse posibile

Persoanele care urmează tratamente combinate pentru HIV pot avea alte reacții adverse.

Simptome de infecție sau inflamație

Persoanele cu infecție cu HIV sau SIDA în stadiu avansat au sistemul imunitar slăbit și sunt mai susceptibile să dezvolte infecții grave (infecții cu germeni oportuniști). Este posibil ca aceste infecții să fi fost „tăcute”, adică sunt prezente fără a fi depistate de sistemul imunitar slăbit, înainte de începerea tratamentului. După începerea tratamentului, sistemul imunitar devine mai puternic și poate ataca infecțiile respective, ceea ce poate determina apariția simptomelor specifice infecției sau inflamației. Simptomele includ de obicei febră și una din următoarele:

- durere de cap
- durere de stomac
- dificultăți la respirație

În cazuri rare, pe măsură ce sistemul imunitar devine mai puternic, poate ataca și țesuturile sănătoase ale corpului (*afecțiuni autoimune*). Simptomele afecțiunilor autoimune pot apărea la multe luni după ce ați început să luați medicamentul pentru tratarea infecției cu HIV. Simptomele pot include:

- palpitații (bătăi rapide sau neregulate ale inimii) sau tremurături
- hiperactivitate (agitație și mișcare excesivă)
- slăbiciune apărută mai întâi la nivelul mâinilor și picioarelor, care avansează spre trunchi

Dacă aveți orice fel de simptome de infecție sau prezentați oricare dintre simptomele de mai sus:

→ **Informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.** Nu luați alte medicamente împotriva infecției fără recomandarea medicului dumneavoastră.

Dureri și rigiditate la nivelul articulațiilor și probleme osoase

Unele persoane care urmează tratament combinat pentru HIV dezvoltă o afecțiune denumită *osteonecroză*. În cazul acestei afecțiuni, o parte din țesutul osos este deteriorată permanent, din cauza aportului redus de sânge la nivel osos. Riscul ca anumite persoane să dezvolte această afecțiune este mai mare:

- dacă au urmat un tratament combinat o lungă perioadă de timp
- dacă iau în același timp medicamente antiinflamatoare numite corticosteroizi
- dacă sunt consumatoare de alcool etilic
- dacă sistemul imunitar al acestora este foarte slăbit
- dacă sunt supraponderale.

Semnele de osteonecroză includ:

- rigiditate a articulațiilor
- dureri la nivelul articulațiilor (în special la nivelul șoldului, genunchiului și umărului)
- dificultate la mișcare.

Dacă prezentați oricare din aceste simptome:

→ **Informați-l pe medicul dumneavoastră.**

Efecte asupra greutateii corporale, lipidelor și glucozei din sânge:

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutateii corporale, precum și o creștere a concentrației lipidelor și glucozei în sânge. Acestea sunt parțial asociate cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Dovato

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon sau blistere după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Dovato

- Substanțele active sunt dolutegravir și lamivudină. Fiecare comprimat conține dolutegravir sodic, echivalent cu dolutegravir 50 mg și lamivudină 300 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microscristalină, amidonglicolat de sodiu, stearat de magneziu, manitol (E421), povidonă (K29/32), stearil fumarat de sodiu, hipromeloză (E464), macrogol, dioxid de titan (E171).

Cum arată Dovato și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Dovato sunt ovale, biconvexe, de culoare albă, marcate cu 'SV 137' pe una dintre fețe.

Comprimatele filmate sunt furnizate în flacoane cu sistem de închidere securizat pentru copii sau blistere cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Ambalaj tip flacon

Fiecare flacon conține 30 de comprimate filmate.

Sunt disponibile, de asemenea, ambalaje multiple cu 90 de comprimate filmate (3 ambalaje tip flacon a câte 30 de comprimate filmate).

Ambalaj tip blister

Fiecare ambalaj tip blister conține 30 comprimate filmate, constând din 4 blistere care conțin 7 comprimate filmate și 1 blister care conține 2 comprimate filmate. Numai pentru blisterul cu 2 comprimate – este inclus în mod intenționat un spațiu pe fiecare jumătate a blisterului.

Sunt disponibile, de asemenea, ambalaje multiple cu 90 de comprimate filmate (3 ambalaje tip blister a câte 30 de comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Τηλ: + 357 80070017

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

Latvija

ViiV Healthcare BV

Tel: + 371 80205045

Acest prospect a fost revizuit în {luna AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.