

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Dovato 50 mg/300 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Ovalne, bikonveksne, bele, filmsko obložene tablete, velikosti približno 18,5 x 9,5 mm, ki imajo na eni strani vtisnjeno oznako "SV 137".

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Dovato je indicirano za zdravljenje odraslih in mladostnikov, starejših od 12 let, ki tehtajo vsaj 40 kg, okuženih z virusom humane imunske pomanjkljivosti tipa 1 (HIV-1), pri katerih ni znane ali domnevne odpornosti na skupino zaviralcev integraze ali na lamivudin (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Dovato smejo predpisovati le zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužb z virusom HIV.

#### Odmerjanje

*Odrasli in mladostniki (starejši od 12 let in ki tehtajo vsaj 40 kg)*

Priporočeni odmerek zdravila Dovato za odrasle in mladostnike je ena 50 mg/300 mg tableta enkrat na dan.

#### *Prilagajanje odmerka*

V primeru prilagoditve odmerka zaradi interakcij z drugimi zdravili (npr. rifampicin, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital, šentjanževka, etravirin (brez okrepljenih zaviralcev proteaz), efavirenz, nevirapin ali tipranavir/ritonavir, glejte poglavji 4.4 in 4.5) je na voljo ločen pripravek z dolutegravirjem. V takšnih primerih mora zdravnik upoštevati podatke o zdravilu, ki vsebuje dolutegravir.

#### *Izpuščeni odmerki*

Če bolnik izpusti odmerek zdravila Dovato, ga mora vzeti čim prej, pod pogojem, da do naslednjega odmerka ni manj kot 4 ure. Če je čas do naslednjega odmerka manj kot 4 ure, bolnik ne sme vzeti pozabljenega odmerka, ampak preprosto nadaljuje z jemanjem po ustaljenem urniku.

#### *Starejši*

Na voljo so omejeni podatki o uporabi zdravila Dovato pri bolnikih, starih 65 let ali več. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

#### *Okvara ledvic*

Zdravila Dovato ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 30 ml/min (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Vendar pa je

izpostavljenost lamivudinu pomembno povečana pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 50 ml/min (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnja A ali B) prilagajanje odmerka ni potrebno. Za bolnike s hudo okvaro jeter (Child-Pugh stopnja C) ni podatkov. Pri teh bolnikih je treba zdravilo Dovato uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Dovato pri otrocih, mlajših od 12 let, in pri mladostnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Dovato se lahko jemlje s hrano ali brez nje (glejte poglavje 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba z zdravili z ozkim terapevtskim oknom, ki so substrati organskega kationskega prenašalca (OCT) 2, vključno, vendar ne izključno s fampridinom (znan tudi kot dalfampridin; glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah na dolutegravir, za katere so bili značilni izpuščaji, sistemski pojavi, včasih pa tudi motnje v delovanju organov, vključno s hudimi jetrnimi reakcijami. Če se pojavijo znaki ali simptomi preobčutljivostnih reakcij (med drugim hud izpuščaj ali izpuščaj v povezavi s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov, zvišana telesna temperatura, splošno slabo počutje, utrujenost, bolečine v mišicah ali sklepih, mehurji, ustne lezije, konjunktivitis, obrazni edem, eozinofilija, angioedem), je treba uporabo zdravila Dovato in drugih zdravil, ki bi lahko imela tak učinek, takoj ukiniti. Potrebno je spremljati klinično stanje, vključno z jetrnimi aminotransferazami in bilirubinom. Odlašanje z ukinitvijo zdravljenja z zdravilom Dovato ali drugimi zadevnimi učinkovinami ob pojavu preobčutljivosti ima lahko za posledico življenjsko nevarno alergijsko reakcijo.

#### Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter poveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Takšne spremembe so deloma lahko povezane z nadzorom bolezni in življenjskim slogom. Pri lipidih in telesni masi v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja. Za spremljanje lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati uveljavljene smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

#### Bolezni jeter

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki se zdravijo s kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem, obstaja večje tveganje za hude in potencialno smrtne neželene učinke, povezane z jetri. V primeru sočasnega protiretrovirusnega zdravljenja hepatitisa B ali C upoštevajte tudi relevantne informacije o zdravilu za ta zdravila.

Zdravilo Dovato vsebuje lamivudin, ki deluje proti hepatitisu B (HBV). Dolutegravir nima tega učinka. Monoterapija z lamivudinom na splošno ne velja za ustrezno zdravljenje hepatitisa B, ker je tveganje za razvoj odpornosti hepatitisa B visoko. Če se zdravilo Dovato uporablja pri bolnikih, ki so sočasno okuženi

tudi s hepatitisom B, je običajno treba uporabiti še dodatno protivirusno zdravilo. Upoštevati je treba smernice za zdravljenje.

Če pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom hepatitisa B, zdravilo Dovato ukinemo, je potrebno periodično spremljati tako teste jetrne funkcije kot označevalce replikacije virusa HBV, saj lahko ukinitve lamivudina vodi v akutno poslabšanje hepatitisa.

Pri bolnikih z obstoječimi motnjami v delovanju jeter, vključno s kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim protiretrovirusnim zdravljenjem pogosteje pojavljajo nepravilnosti v delovanju jeter, zato je treba take bolnike nadzorovati v skladu s standardno prakso. Če se pri teh bolnikih opazi poslabšanje jetrne bolezni, je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali trajni ukinitvi zdravljenja.

### Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo lahko ob uvedbi kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja (CART – “*combination antiretroviral therapy*”) nastane vnetna reakcija na asimptomatične ali rezidualne oportunistične patogene in povzroči resna klinična stanja ali poslabšanje simptomov. Take reakcije so navadno opazili v prvih nekaj tednih ali mesecih po uvedbi CART. Tovrstni primeri so citomegalovirusni retinitis, generalizirane in/ali žariščne okužbe z mikobakterijami in s *Pneumocystis jirovecii* povzročena pljučnica (pogosto omenjena kot PCP). Kakršnekoli vnetne simptome je treba oceniti in uvesti zdravljenje, kadar je potrebno. V okviru imunske reaktivacije je bil opisan tudi pojav avtoimunskih bolezni (npr. pojav Gravesove bolezni in avtoimunskega hepatitisa), toda opisani čas do začetka je bolj spremenljiv in ti učinki se lahko pojavijo veliko mesecev po uvedbi zdravljenja.

Zvečane vrednosti jetrnih testov, značilne za sindrom imunske rekonstitucije, so ob začetku terapije z dolutegravirjem opazili pri nekaterih bolnikih, sočasno okuženih z virusom hepatitisa B in/ali C. Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi tudi s hepatitisom B in/ali C, je priporočljivo spremljati vrednosti jetrnih testov (glejte »Bolezni jeter« v začetku tega poglavja in tudi poglavje 4.8).

### Mitohondrijska disfunkcija po izpostavljenosti *in utero*

Nukleozidni in nukleotidni analogi lahko v različnih stopnjah vplivajo na mitohondrijsko funkcijo, kar je najbolj izrazito pri stavudinu, didanozinu in zidovudinu. Obstajajo poročila o mitohondrijski disfunkciji pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom; ta so pretežno zadevala zdravljenje z režimi, ki vsebujejo zidovudin. Glavni opisani neželeni učinki so hematološke motnje (anemija, nevtropenija) in presnovne motnje (hiperlaktatemija, hiperlipazemija). Ti učinki so bili pogosto prehodni. Redko so poročali o nekaterih primerih nevroloških motenj, ki nastopijo kasneje (hipertonija, konvulzije, nenormalno obnašanje). Trenutno ni znano, ali so takšne nevrološke motnje prehodne ali trajne. Te ugotovitve je treba upoštevati pri vseh otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni nukleozidnim in nukleotidnim analogom, in so se pri njih pojavile resne klinične ugotovitve neznane etiologije, še zlasti nevrološke. Te ugotovitve ne vplivajo na trenutna nacionalna priporočila o uporabi protiretrovirusnega zdravljenja pri nosečnicah za preprečitev vertikalnega prenosa okužbe z virusom HIV.

### Osteonekroza

Čeprav naj bi bila etiologija nastanka osteonekroze multifaktorska (vključujoč uporabo kortikosteroidov, difosfonatov, uživanje alkohola, hudo imunosupresijo in višji indeks telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali predvsem pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV in/ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo medicinsko pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave pri gibanju.

### Oportunistične okužbe

Bolnike je treba opozoriti, da dolutegravir, lamivudin ali katera koli druga protiretrovirusna terapija ne ozdravi okužbe s HIV in da se lahko pri njih vseeno pojavijo oportunistične okužbe in drugi s HIV povezani

zapleti. Zato morajo bolniki ostati pod skrbnim nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, povezanih s HIV.

#### Uporaba pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 49 ml/min, ki prejemajo zdravilo Dovato, se lahko pojavi 1,6- do 3,3-krat večja izpostavljenost (AUC) lamivudinu kot pri bolnikih z očistkom kreatinina  $\geq 50$  ml/min. Ni podatkov o varnosti iz randomiziranih, kontroliranih kliničnih preskušanj, ki bi primerjala zdravilo Dovato s posameznimi komponentami pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 in 49 ml/min, ki so prejeli lamivudin v prilagojenem odmerku. V originalnih preskušanjih za pridobitev dovoljenja za promet za lamivudin v kombinaciji z zidovudinom so bile večje izpostavljenosti lamivudinu povezane z višjimi stopnjami hematoloških toksičnosti (nevtropenija in anemija), čeprav je do prekinitev zaradi nevtropenije ali anemije prišlo pri  $< 1$  % bolnikov. Lahko se pojavijo druge z lamivudinom povezane neželene reakcije (kot so gastrointestinalne bolezni ali bolezni jeter).

Bolnike s stalnim očistkom kreatinina med 30 in 49 ml/min, ki prejemajo zdravilo Dovato, je treba spremljati glede neželenih reakcij, povezanih z lamivudinom, predvsem glede hematoloških toksičnosti. Če se pojavi nova ali poslabša obstoječa nevtropenija ali anemija, je indicirana prilagoditev odmerka lamivudina, skladno z informacijami za predpisovanje lamivudina, kar ni mogoče doseči z zdravilom Dovato. Zdravilo Dovato je treba ukiniti in uporabiti posamezne komponente, da se sestavi režim zdravljenja.

#### Interakcije zdravil

Priporočeni odmerek dolutegravirja med sočasno uporabo z rifampicinom, karbamazepinom, okskarbazepinom, fenitoinom, fenobarbitalom, šentjanževko, etravirinom (brez okrepljenih zaviralcev proteaz), efavirenzom, nevirapinom ali tipranavirjem/ritonavirjem je 50 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Dovato se ne sme dajati sočasno z antacidi, ki vsebujejo polivalentne katione. Antacide, ki vsebujejo polivalentne katione, je priporočljivo vzeti 2 uri po ali 6 ur pred uporabo zdravila Dovato (glejte poglavje 4.5).

Če se zdravilo Dovato jemlje s hrano, se lahko dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, vzame hkrati z zdravilom Dovato. Če se zdravilo Dovato jemlje na tešče, je priporočljivo, da se dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, vzame 2 uri po ali 6 pred uporabo zdravila Dovato (glejte poglavje 4.5).

Dolutegravir je povečal koncentracijo metformina. Na začetku in na koncu sočasne uporabe zdravila Dovato z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije (glejte poglavje 4.5). Metformin se izloča skozi ledvice, zato je med sočasnim zdravljenjem z zdravilom Dovato pomembno kontrolirati delovanje ledvic. Ta kombinacija lahko pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (stadij 3a, očistek kreatinina 45-59 ml/min) poveča tveganje za laktacidozo, zato je priporočljiva previdnost. Potreben je temeljit razmislek o zmanjšanju odmerka metformina.

Kombinacija zdravila Dovato s kladribinom ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Zdravila Dovato se ne sme uporabljati z nobenim drugim zdravilom, ki vsebuje dolutegravir, lamivudin ali emtricitabin, razen v primeru prilagoditve odmerka dolutegravirja zaradi interakcij z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja z zdravili za zdravilo Dovato niso bile izvedene. Zdravilo Dovato vsebuje dolutegravir in lamivudin, zato je katera koli interakcija, povezana s posamezno učinkovino, relevantna tudi za zdravilo Dovato. Ni pričakovati, da bi prišlo do klinično pomembnih interakcij med dolutegravirjem in lamivudinom.

## Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko dolutegravirja in lamivudina

Dolutegravir se izloča predvsem s presnovo preko uridindifosfat-glukuronozil transferaze (UGT) 1A1. Dolutegravir je tudi substrat za UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glikoprotein (P-gp) in protein odpornosti pri raku dojke (BCRP). Sočasno jemanje zdravila Dovato in drugih zdravil, ki zavirajo UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 in/ali P-gp, lahko poveča plazemske koncentracije dolutegravirja. Zdravila, ki inducirajo te encime ali prenašalce, lahko zmanjšajo plazemske koncentracije dolutegravirja in zmanjšajo njegov terapevtski učinek.

Določeni antacidi in dodatki, ki vsebujejo kovinske katione, zmanjšujejo absorpcijo dolutegravirja (glejte Preglednico 1).

Lamivudin se odstrani skozi ledvice. Aktivno ledvično izločanje lamivudina v urinu posreduje OCT2 ter prenašalci za ekstruzijo več zdravil in toksinov (MATE1 in MATE2-K). Trimetoprim (zaviralec teh prenašalcev) poveča koncentracijo lamivudina v plazmi, vendar posledično povečanje ni bilo klinično pomembno (glejte Preglednico 1). Dolutegravir je zaviralec OCT2 in MATE1, vendar pa je navzkrižna analiza pokazala, da so bile ravni lamivudina ob sočasnem jemanju dolutegravirja ali brez njega podobne, kar kaže na to, da dolutegravir ne vpliva pomembno na izpostavljenost lamivudinu *in vivo*. Lamivudin je tudi substrat prenašalca jetrnega privzema OCT1. Ker ima odstranjevanje preko jeter pri očistku lamivudina manjšo vlogo, ni verjetno, da bi bila medsebojna delovanja zdravil zaradi zavrtja OCT1 klinično pomembna.

Čeprav je lamivudin *in vitro* substrat BCRP in P-gp, glede na njegovo veliko absolutno biološko uporabnost (glejte poglavje 5.2) ni verjetno, da bi zaviralci teh efluksnih prenašalcev klinično pomembno vplivali na koncentracijo lamivudina.

## Učinek dolutegravirja in lamivudina na farmakokinetiko drugih zdravil

Dolutegravir *in vivo* ni vplival na midazolam, testni substrat za CYP3A4. Na podlagi *in vivo* in/ali *in vitro* podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati glavnih encimov ali prenašalcev, kot so CYP3A4, CYP2C9 in P-gp (za več informacij glejte poglavje 5.2).

*In vitro* je dolutegravir zaviral prenašalca OCT2 in MATE1 v ledvicah. *In vivo* so pri bolnikih opazili 10-14 % zmanjšanje očistka kreatinina (sekretorna frakcija je odvisna od prenosa OCT2 in MATE1). *In vivo* lahko dolutegravir poveča plazemske koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OCT2 in/ali MATE1 (npr. fampridin, znan tudi kot dalfampridin, metformin) (glejte Preglednico 1 in poglavje 4.3).

*In vitro* je dolutegravir zaviral organske anionske prenašalce privzema v ledvicah (OAT) 1 in OAT3. Zaradi pomanjkanja učinka na farmakokinetiko OAT substrata tenofovirja *in vivo*, zaviranje OAT1 *in vivo* ni verjetno. Zaviranja OAT3 *in vivo* niso raziskovali. Dolutegravir lahko poveča plazemske koncentracije zdravil, katerih izločanje je odvisno od OAT3.

*In vitro* je lamivudin zaviral OCT1 in OCT2; klinične posledice tega niso znane.

Ugotovljene in hipotetične interakcije z izbranimi protiretrovirusnimi in ne-protiretrovirusnimi zdravili so navedene v Preglednici 1.

## Preglednica interakcij

Interakcije med dolutegravirjem, lamivudinom in sočasno uporabljenimi zdravili so navedene v Preglednici 1 (zvečanje je označeno kot “↑”, zmanjšanje kot “↓”, brez spremembe kot “↔”, površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa kot “AUC”, maksimalna zabeležena koncentracija kot “C<sub>max</sub>”, koncentracija na koncu odmernega intervala pa kot “C<sub>τ</sub>”). Preglednice ne gre jemati, kot da je dokončna, je pa reprezentativna za preučevane skupine.

## Preglednica 1: Interakcije

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Geometrijsko povprečje spremembe (%)	Priporočila glede sočasne uporabe
<b>Protiretrovirusna zdravila</b>		
<i>Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze</i>		
etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 %  etravirin ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz je zmanjšal plazemsko koncentracijo dolutegravirja. Priporočeni odmerek dolutegravirja za bolnike, ki jemljejo etravirin brez okrepljenih zaviralcev proteaz, je 50 mg dvakrat na dan. Zdravilo Dovato je v obliki tablet s fiksnim odmerkom, zato je potrebno v času sočasnega zdravljenja z etravirinom brez okrepljenih zaviralcev proteaze približno 12 ur po uporabi zdravila Dovato vzeti dodatno 50 mg tableto z dolutegravirjem (za prilagoditev odmerka je na voljo ločena farmacevtska oblika z dolutegravirjem, glejte poglavje 4.2).
lopinavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 %  lopinavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
darunavir + ritonavir + etravirin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 %  darunavir ↔ ritonavir ↔ etravirin ↔	Prilagoditev odmerka ni potrebna.
efavirenz/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 %  efavirenz ↔ (retrospektivne kontrole) (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Priporočeni odmerek dolutegravirja je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z efavirenzom. Zdravilo Dovato je v obliki tablet s fiksnim odmerkom, zato je potrebno v času sočasnega zdravljenja z efavirenzom približno 12 ur po uporabi zdravila Dovato vzeti dodatno 50 mg tableto z dolutegravirjem (za prilagoditev odmerka je na voljo ločena farmacevtska oblika z dolutegravirjem, glejte poglavje 4.2).
nevirapin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (Ni raziskano; zaradi indukcije se pričakuje podobno zmanjšanje)	Priporočeni odmerek dolutegravirja je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z nevirapinom. Zdravilo Dovato je v obliki tablet s fiksnim odmerkom, zato je potrebno v času sočasnega

	izpostavljenosti kot pri efavirenzu)	zdravljenja z nevirapinom približno 12 ur po uporabi zdravila Dovato vzeti dodatno 50 mg tableto z dolutegravirjem (za prilagoditev odmerka je na voljo ločena farmacevtska oblika z dolutegravirjem, glejte poglavje 4.2).
rilpivirin/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % rilpivirin ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)</i>		
dizoproksiltenofovirat	dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % tenofovir ↔	Kadar se zdravilo Dovato uporablja v kombinaciji s tenofovirjem, didanozinom, stavudinom ali zidovudinom prilagajanje odmerka ni potrebno.
emtricitabin, didanozin, stavudin, tenofovir alafenamid, zidovudin	Interakcij niso preučevali.	Zdravila Dovato ni priporočljivo uporabljati v kombinaciji z zdravili, ki vsebujejo emtricitabin, ker sta tako lamivudin (v zdravilu Dovato) kot tudi emtricitabin analoga citidina (tj. tveganje za znotrajcelične interakcije), glejte poglavje 4.4.
<i>Zaviralci proteaze</i>		
atazanavir/dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 %  atazanavir ↔ (retrospektivne kontrole) (zaviranje encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
atazanavir + ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 %  atazanavir ↔ ritonavir ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
tipranavir + ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 %  tipranavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Priporočeni odmerek dolutegravirja je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj s tipranavirjem/ritonavirjem. Zdravilo Dovato je v obliki tablet s fiksnim odmerkom, zato je potrebno v času sočasnega zdravljenja s tipranavirjem/ritonavirjem približno 12 ur po uporabi zdravila Dovato vzeti dodatno 50 mg tableto z dolutegravirjem (za prilagoditev odmerka je na voljo ločena farmacevtska oblika z dolutegravirjem, glejte poglavje 4.2).



fosamprenavir + ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 %  fosamprenavir↔ ritonavir ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir zmanjšuje koncentracije dolutegravirja, vendar pa glede na omejene podatke v študijah 3. faze ni zmanjšal njegove učinkovitosti. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
lopinavir + ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %  lopinavir ↔ ritonavir ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
darunavir + ritonavir/ dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %  darunavir ↔ ritonavir ↔ (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<b>Druga protivirusna zdravila</b>		
daklatasvir/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % daklatasvir ↔	Daklatasvir ni klinično pomembno spremenil koncentracije dolutegravirja v plazmi. Dolutegravir ni spremenil koncentracije daklatasvirja v plazmi. Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ledipasvir/sofosbuvir/ lamivudin (z abacavirjem)	lamivudin ↔ ledipasvir ↔ sofosbuvir ↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
sofosbuvir/ velpatasvir/dolutegravir	dolutegravir ↔ sofosbuvir ↔ velpatasvir↔	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
ribavirin	Interakcije niso preučevali.  Klinično pomembna interakcija ni verjetna.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<b>Protimikrobna zdravila</b>		

trimetoprim/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamivudin (160 mg/800 mg enkrat na dan 5 dni/enkratni odmerek 300 mg)	lamivudin: AUC ↑ 43 % C <sub>max</sub> ↑ 7 %  trimetoprim: AUC ↔  sulfametoksazol: AUC ↔  (zavrtje organskega kationskega prenašalca)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<b>Učinkovine za zdravljenje infekcij z mikobakterijami</b>		
rifampicin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Priporočeni odmerek dolutegravirja je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj z rifampicinom. Zdravilo Dovato je v obliki tablet s fiksnim odmerkom, zato je potrebno v času sočasnega zdravljenja z rifampicinom približno 12 ur po uporabi zdravila Dovato vzeti dodatno 50 mg tableto z dolutegravirjem (za prilagoditev odmerka je na voljo ločena farmacevtska oblika z dolutegravirjem, glejte poglavje 4.2).
rifabutin/dolutegravir	dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<b>Antikonvulzivi</b>		
karbamazepin/dolutegravir	dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Priporočeni odmerek dolutegravirja je 50 mg dvakrat na dan, kadar se daje skupaj s temi induktorji presnovnih encimov. Zdravilo Dovato je v obliki tablet s fiksnim odmerkom, zato je potrebno v času sočasnega zdravljenja s temi induktorji presnovnih encimov približno 12 ur po uporabi zdravila Dovato vzeti dodatno 50 mg tableto z dolutegravirjem (za prilagoditev odmerka je na voljo ločena farmacevtska oblika z dolutegravirjem, glejte poglavje 4.2).
fenobarbital/dolutegravir fenitoin/dolutegravir okskarbazepin/dolutegravir	dolutegravir ↓ (ni raziskano; pričakovano zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A, pričakovati je mogoče podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom)	
<b>Antihistaminiki ( antagonisti histaminskega receptorja H2)</b>		
ranitidin	Interakcije niso preučevali.  Klinično pomembna interakcija ni verjetna.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
cimetidine	Interakcije niso preučevali.	Prilagajanje odmerka ni potrebno.

	Klinično pomembna interakcija ni verjetna.	
<b>Citotoksična zdravila</b>		
kladribin/lamivudin	<p>Interakcije niso preučevali.</p> <p><i>In vitro</i> lamivudin zavira znotrajcelično fosforilacijo kladribina in tako ustvarja možno tveganje za izgubo učinkovitosti kladribina v primeru kombinirane klinične uporabe. Nekateri klinični ugotovitve potrjujejo tudi možno medsebojno delovanje med lamivudinom in kladribinom.</p>	Sočasna uporaba zdravila Dovato in kladribina ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).
<b>Razno</b>		
<i>Sorbitol</i>		
raztopina sorbitola (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudin	<p>Enkratni odmerek lamivudina 300 mg peroralne raztopine</p> <p>lamivudin: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C<sub>max</sub> ↓ 28 %; 52 %, 55 %.</p>	Če je mogoče, se izognite kronični sočasni uporabi zdravila Dovato z zdravili, ki vsebujejo sorbitol ali druge osmotsko delujoče polialkohole oziroma monosaharidne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol, maltitol). Če pa se kronični sočasni uporabi ni mogoče izogniti, pogosteje kontrolirajte virusno breme HIV-1.
<i>Zaviralci kalijevih kanalčkov</i>		
fampridin (znan tudi kot dalfampridin)/dolutegravir	fampridin ↑	Sočasna uporaba z dolutegravirjem lahko potencialno povzroči napade zaradi povečane plazemske koncentracije fampridina preko zaviranja prenašalca OCT2; sočasna uporaba ni bila preučevana. Sočasna uporaba fampridina z zdravilom Dovato je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
<i>Antacidi in dodatki</i>		
antacid, ki vsebuje magnezij ali aluminij/dolutegravir	<p>dolutegravir ↓ AUC ↓ 74 % C<sub>max</sub> ↓ 72 %</p> <p>(Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)</p>	Antacide, ki vsebujejo magnezij ali aluminij, je treba vzeti s precejšnjim časovnim zamikom (minimalno 2 uri po ali 6 ur pred uporabo zdravila Dovato).
kalcijevi dodatki/dolutegravir (jemanje na tešče)	<p>dolutegravir ↓ AUC ↓ 39 % C<sub>max</sub> ↓ 37 % C<sub>24</sub> ↓ 39 %</p> <p>(Tvorijo kompleks s polivalentnimi ioni)</p>	<p>- Če se zdravilo Dovato jemlje s hrano, se lahko dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, vzame hkrati z zdravilom Dovato.</p> <p>- Če se zdravilo Dovato jemlje na tešče, je potrebno te dodatke vzeti vsaj 2 uri po ali 6 pred uporabo zdravila Dovato</p>
železovi dodatki/dolutegravir (jemanje na tešče)	<p>dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 %</p>	

	$C_{max} \downarrow 57 \%$ $C_{24} \downarrow 56 \%$ (Tvori kompleks s polivalentnimi ioni)	Navedena zmanjšanja v izpostavljenosti dolutegravirju so opazili pri jemanju dolutegravirja in teh dodatkov na tešče.
multivitaminški pripravki (ki vsebujejo kalcij, železo in magnezij)/dolutegravir (jemanje na tešče)	dolutegravir $\downarrow$ $AUC \downarrow 33 \%$ $C_{max} \downarrow 35 \%$ $C_{24} \downarrow 32 \%$ (Tvori kompleks s polivalentnimi ioni)	Po hranjenju so bile spremembe v izpostavljenosti po hkratnem jemanju s kalcijevimi ali železovimi dodatki izničene z učinki hrane, kar je privedlo do podobne izpostavljenosti kot je bila izpostavljenost dolutegravirju, ki je bil apliciran na tešče.
<i>Inhibitorji protonske črpalke</i>		
omeprazol	dolutegravir $\leftrightarrow$	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Kortikosteroidi</i>		
prednizon/dolutegravir	dolutegravir $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 11 \%$ $C_{max} \uparrow 6 \%$ $C_{\tau} \uparrow 17 \%$	Prilagajanje odmerka ni potrebno.
<i>Antidiabetiki</i>		
metformin/dolutegravir	metformin $\uparrow$ dolutegravir $\leftrightarrow$ Med sočasno uporabo z dolutegravirjem 50 mg enkrat na dan: metformin $AUC \uparrow 79 \%$ $C_{max} \uparrow 66 \%$ Med sočasno uporabo z dolutegravirjem 50 mg dvakrat na dan: metformin $AUC \uparrow 145 \%$ $C_{max} \uparrow 111 \%$	Na začetku in na koncu sočasne uporabe zdravila Dovato z metforminom je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, da bi ohranili urejenost glikemije. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je treba v primeru sočasne uporabe z zdravilom Dovato razmisliti o prilagoditvi odmerka metformina, ker imajo bolniki z zmerno okvaro ledvic zaradi večje koncentracije metformina večje tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).
<i>Zeliščni pripravki</i>		
šentjanževka/dolutegravir	dolutegravir $\downarrow$ (ni raziskano; pričakovano zmanjšanje zaradi indukcije encimov UGT1A1 in CYP3A, pričakovati je mogoče podobno zmanjšanje izpostavljenosti, kot je ugotovljeno s karbamazepinom)	Priporočeni odmerek dolutegravirja med sočasno uporabo s šentjanževko je 50 mg dvakrat na dan. Zdravilo Dovato je v obliki tablet s fiksnim odmerkom, zato je potrebno v času sočasnega zdravljenja s šentjanževko približno 12 ur po uporabi zdravila Dovato vzeti dodatno 50 mg tableto z dolutegravirjem (za prilagoditev odmerka je na voljo ločena farmacevtska oblika z dolutegravirjem, glejte poglavje 4.2).
<i>Peroralni kontraceptivi</i>		
etinilestradiol (EE) in norgestromin (NGMN)/dolutegravir	Učinek dolutegravirja: EE $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 3 \%$ $C_{max} \downarrow 1 \%$  Učinek dolutegravirja: NGMN $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2 \%$ $C_{max} \downarrow 11 \%$	Dolutegravir ni imel farmakodinamičnega učinka na luteinizirajoči hormon (LH), folikle stimulirajoči hormon (FSH) in progesteron. Pri sočasni uporabi z zdravilom Dovato prilagajanje odmerka peroralnih kontraceptivov ni potrebno.

## Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati glede morebitnega tveganja za okvare nevrnalne cevi zaradi dolutegravirja (učinkovina zdravila Dovato, glejte spodaj), vključno s presojo o učinkovitih metodah kontracepcije.

Če ženska načrtuje nosečnost, se je treba z njo pogovoriti o prednostih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Dovato.

#### Nosečnost

Varnost in učinkovitost zdravljenja s shemo z dvema učinkovinama v nosečnosti nista bili preučevani.

Izkušnje iz študije spremljanja izidov rojstev v Bocvani pri ljudeh so pokazale majhno povečanje pojava okvar nevrnalne cevi; 7 primerov med 3.591 porodi (0,19 %; 95 % IZ 0,09 %, 0,40 %) mater, ki so v času spočetja prejemale zdravila z dolutegravirjem, v primerjavi z 21 primeri med 19.361 porodi (0,11 %; 95 % IZ 0,07 %, 0,17 %) žensk, ki v času spočetja niso prejemale dolutegravirja.

Incidenca okvar nevrnalne cevi pri splošni populaciji je od 0,5 primera do 1 primer na 1.000 živorojenih otrok (0,05 % - 0,1 %). Do večine okvar nevrnalne cevi pride v prvih štirih tednih razvoja zarodka po spočetju (približno 6 tednov po zadnji mesečni krvavitvi). Če je v času jemanja zdravila Dovato potrjena nosečnost v prvem trimesečju, se je treba s pacientko pogovoriti o koristih in tveganjih nadaljevanja zdravljenja z zdravilom Dovato v primerjavi s prehodom na drugo protiretrovirusno zdravljenje, upoštevajoč gestacijsko starost in kritično obdobje razvoja okvar nevrnalne cevi.

Preučevani podatki iz protiretrovirusnega registra nosečnosti (*Antiretroviral Pregnancy Registry*) pri več kot 600 ženskah, ki so bile izpostavljene dolutegravirju med nosečnostjo, ne kažejo na povečanje tveganja za hude prirojene napake, a so trenutno nezadostni za obravnavo tveganja za okvare nevrnalne cevi.

V študijah škodljivih učinkov na razmnoževanje na živalih z dolutegravirjem niso bili ugotovljeni negativni učinki na razvoj, vključno z okvarami nevrnalne cevi (glejte poglavje 5.3).

Več kot 1000 primerov izpostavljenosti dolutegravirju v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti ne navaja dokazov o povečanem tveganju za toksičnost za plod/novorojenčka. Zdravilo Dovato se lahko uporablja v drugem in tretjem trimesečju nosečnosti, če pričakovana korist upravičuje morebitno tveganje za plod.

Dolutegravir pri ljudeh prehaja skozi placento. Pri nosečnicah, okuženih z virusom HIV, je bila mediana koncentracija dolutegravirja v popkovini ploda približno 1,3-krat večja v primerjavi s koncentracijo v periferni plazmi pri materi.

O učinkih dolutegravirja na novorojenčke ni dovolj podatkov.

Velika količina podatkov o uporabi lamivudina pri nosečnicah (več kot 5200 primerov izpostavljenosti v prvem trimesečju) ne kaže na njegovo malformacijsko toksičnost.

Študije na živalih so pokazale, da lahko lamivudin inhibira replikacijo celične DNK (glejte poglavje 5.3). Klinična pomembnost teh ugotovitev ni znana.

#### *Moteno delovanje mitohondrijev*

Dokazano je, da nukleozidni in nukleotidni analogi *in vitro* in *in vivo* v različni stopnji okvarijo mitohondrije. Opisani so primeri motenega delovanja mitohondrijev pri HIV-negativnih dojenčkih, ki so bili *in utero* in/ali postnatalno izpostavljeni nukleozidnim analogom (glejte poglavje 4.4).

### Dojenje

Dolutegravir se pri človeku v majhnih količinah izloča v materino mleko (dokazano je bilo mediano razmerje dolutegravirja v materinem mleku in materini plazmi 0,033). O učinkih dolutegravirja na novorojenčke/dojenčke ni zadostnih podatkov.

Na podlagi podatkov pri več kot 200 parih mater in otrok, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, so koncentracije lamivudina v serumu dojenih otrok mater, zdravljenih zaradi okužbe s HIV, zelo majhne (manj kot 4 % koncentracije v materinem serumu) in se progresivno zmanjšujejo do nezaznavne ravni, ko dojeni otroci dosežejo 24 tednov starosti. O varnosti lamivudina, uporabljenega pri dojenčkih, mlajših od treh mesecev, ni podatkov.

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

### Plodnost

Ni podatkov o vplivu dolutegravirja ali lamivudina na moško ali žensko plodnost pri ljudeh. Študije na živalih ne kažejo učinkov dolutegravirja ali lamivudina na plodnost pri samcih ali samicah (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Dovato nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba obvestiti, da so med zdravljenjem z dolutegravirjem poročali o omotici in zaspanosti. Pri presoji bolnikove sposobnosti vožnje ali upravljanja strojev je treba upoštevati klinično stanje bolnika in profil neželenih učinkov zdravila Dovato.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili glavobol (3 %), diareja (2 %), navzea (2 %) in nespečnost (2 %).

Najresnejši neželeni učinek, poročan pri dolutegravirju, je bila preobčutljivostna reakcija z izpuščajem in hudo prizadetostjo jeter (glejte poglavje 4.4).

### Tabelarični seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in na podlagi izkušenj v obdobju trženja so navedeni v Preglednici 2 glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

## **Preglednica 2: Tabelarični povzetek neželenih učinkov zdravila Dovato na podlagi izkušenj z zdravilom Dovato in njegovima posameznima učinkovinama v kliničnih študijah in obdobju po prihodu zdravila na trg.**

Pogostnost	Neželeni učinek
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema:</i>	

občasni:	nevtropenija, anemija, trombocitopenija
zelo redki:	čista eritrocitna aplazija
<i>Bolezni imunskega sistema:</i>	
občasni:	preobčutljivost (glejte poglavje 4.4), sindrom imunske rekonstitucije (glejte poglavje 4.4)
<i>Presnovne in prehranske motnje:</i>	
zelo redki:	laktacidoza
<i>Psihiatrične motnje:</i>	
pogosti:	depresija, anksioznost, nespečnost, nenormalne sanje
občasni:	samomorilne misli*, poskus samomora*, panični napad  *zlasti pri bolnikih z že obstoječo anamnezo depresije ali psihiatrične bolezni
redki:	izvršen samomor*  *zlasti pri bolnikih z že obstoječo anamnezo depresije ali psihiatrične bolezni
<i>Bolezni živčevja:</i>	
zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	omotica, zaspanost
zelo redki:	periferna nevropatija, parestezija
<i>Bolezni prebavil:</i>	
zelo pogosti:	navzea, diareja
pogosti:	bruhanje, napenjanje in vetrovi, bolečine v trebuhu/nelagodje v trebuhu
redki:	pankreatitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:</i>	
pogosti:	zvečane vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in/ali aspartat-aminotransferaze (AST)
občasni:	hepatitis
redki:	akutna odpoved jeter <sup>1</sup> , zvišane vrednosti bilirubina <sup>2</sup>
<i>Bolezni kože in podkožja:</i>	
pogosti:	kožni izpuščaj, srbečica, alopecija
redki:	angioedem
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti:	artralgija, mišične okvare (vključno z mialgijo)
redki:	rabdomioliza
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:</i>	
pogosti:	izčrpanost
<i>Preiskave:</i>	

pogosti:	zvečane vrednosti kreatin-fosfokinaze (CPK), povečanje telesne mase
redki:	zvečane vrednosti amilaze
<sup>1</sup> Ta neželeni učinek je bil ugotovljen med spremljanjem dolutegravirja v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili po prihodu na trg. Kategorija pogostnosti "redki" je ocenjena na podlagi poročil po prihodu zdravila na trg. <sup>2</sup> V kombinaciji z zvečanimi vrednostmi transaminaz.	

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Spremembe v izvidih laboratorijskih biokemijskih preiskav*

Dolutegravir je bil povezan z zvečanjem serumskega kreatinina, ki se je pojavilo v prvem tednu zdravljenja med uporabo z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zvečane vrednosti serumskega kreatinina so se pojavile v prvih štirih tednih zdravljenja z dolutegravirjem in lamivudinom ter so ostale nespremenjene skozi 48 tednov. V združenih študijah GEMINI so po 48 tednih zdravljenja opazili povprečno spremembo 10,3 µmol/l (razpon: od -36,3 µmol/l do 55,7 µmol/l) v primerjavi z izhodiščem. Te spremembe so povezane z zaviralnim učinkom dolutegravirja na ledvične tubulne prenašalce kreatinina. Te spremembe niso klinično pomembne in ne odražajo spremembe v hitrosti glomerulne filtracije.

#### *Sočasna okužba z virusom hepatitisa B ali C*

V študijah faze III za dolutegravir kot posamezno učinkovino so bolniki s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C smeli biti vključeni v raziskavo pod pogojem, da njihove izhodiščne vrednosti jetrnih testov niso presegle petkratne zgornje meje normale (ULN – *upper limit of normal*). Na splošno je bil varnostni profil pri bolnikih, ki so bili sočasno okuženi z virusom hepatitisa B in/ali C, podoben kot pri bolnikih brez sočasne okužbe z virusom hepatitisa B ali C, čeprav so bile stopnje nepravilnosti AST in ALT v podskupini s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in/ali C v vseh terapevtskih skupinah višje. Zvišane biokemijske vrednosti jetrnih testov, značilne za sindrom imunske rekonstitucije, so ob začetku zdravljenja z dolutegravirjem opazili pri nekaterih bolnikih, sočasno okuženih tudi z virusom hepatitisa B in/ali C, posebej še pri tistih, pri katerih je bila terapija proti hepatitisu B ukinjena (glejte poglavje 4.4).

#### *Presnovni parametri*

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

#### *Osteonekroza*

Opisani so bili primeri osteonekroze, zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovano boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo CART. Pogostnost primerov ni znana (glejte poglavje 4.4).

#### *Sindrom imunskega odziva/imunske reaktivacije*

Pri bolnikih s HIV, ki imajo ob uvedbi kombinirane protiretrovirusne terapije (CART) hudo imunsko pomanjkljivost, se lahko pojavi vnetna reakcija na asimptomatske ali oportunistične okužbe z rezidualnimi patogeni. Poročali so tudi o pojavu avtoimunskih bolezni, kot sta Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis, vendar pa je čas do pojava teh dogodkov, ki ga navajajo v poročilih, precej različen, saj lahko pride do njih tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Ni podatkov iz kliničnih študij o učinkih zdravila Dovato pri pediatrični populaciji. Posamezne komponente so raziskovali pri mladostnikih (starih od 12 do 17 let).

Na podlagi omejenih razpoložljivih podatkov o uporabi dolutegravirja ali lamivudina kot samostojne entitete v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi učinkovinami za zdravljenje mladostnikov (starih od 12 do 17 let) ni bilo nobenih dodatnih neželenih učinkov poleg tistih, ki so jih zabeležili pri odraslih.



## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Po akutnem zaužitju prevelikega odmerka dolutegravirja ali lamivudina niso poročali o posebnih simptomih ali znakih, razen tistih, ki so navedeni kot neželeni učinki.

Specifičnega zdravljenja pri prevelikem odmerjanju zdravila Dovato ni. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnike zdraviti s podporno terapijo in jih po potrebi ustrezno spremljati. Ker se lamivudin dializira, bi za zdravljenje prevelikega odmerka lahko uporabili kontinuirano hemodializo vendar pa to ni bilo raziskano. Ker se dolutegravir v veliki meri veže na plazemske proteine, se ga z dializo verjetno ne da bistveno odstraniti.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zdravila za zdravljenje infekcij s HIV, kombinacije, oznaka ATC: J05AR25

#### Mehanizem delovanja

Dolutegravir zavira HIV integrazo z vezavo na aktivno mesto integraze in preprečuje prenos zapisa pri vgradnji retrovirusne deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki je bistvenega pomena za replikacijski cikel HIV.

Lamivudin preko svojih aktivnih presnovkov 5'-trifosfatov (TP) (analog citidina) zavira reverzno transkriptazo virusov HIV-1 in HIV-2 preko vključitve monofosfatne oblike v verigo virusne DNK, kar ima za posledico prekinitev verige. Lamivudin trifosfat ima občutno manjšo afiniteto do DNK polimeraz gostiteljske celice.

#### Farmakodinamični učinki

##### *Protivirusno delovanje v celični kulturi*

Dolutegravir in lamivudin dokazano zavirata replikacijo laboratorijskih sevov in kliničnih izolatov HIV v številnih vrstah celic, vključno s transformiranimi linijami celic T, linijami, pridobljenimi iz monocitov/makrofagov ter v primarnih kulturah aktiviranih mononuklearnih celic iz periferne krvi (PMBCs – *peripheral blood mononuclear cells*) in monocitih/makrofagih. Koncentracija učinkovine, potrebna za 50 % učinek na replikacijo virusov (IC<sub>50</sub> - polovična maksimalna inhibitorna koncentracija), se je razlikovala glede na virus in tip gostiteljske celice.

Vrednost IC<sub>50</sub> za dolutegravir pri različnih laboratorijskih sevih z uporabo PBMC je bila 0,5 nM, s celicami MT-4 pa so vrednosti segale od 0,7 do 2 nM. Podobne vrednosti IC<sub>50</sub> so bile zabeležene pri kliničnih izolatih brez večjih razlik med podtipi; povprečna vrednost IC<sub>50</sub> v panelu 24 izolatov HIV-1 podskupin A, B, C, D, E, F in G ter skupine O je bila 0,2 nM (razpon 0,02 – 2,14). Povprečna vrednost IC<sub>50</sub> proti trem izolatom HIV-2 je bila 0,18 nM (razpon 0,09 – 0,61).

Mediane ali povprečne vrednosti IC<sub>50</sub> za lamivudin proti laboratorijskim sevom HIV-1 so v razponu od 0,007 do 2,3 μM. Povprečne vrednosti IC<sub>50</sub> proti laboratorijskim sevom HIV-2 (LAV2 in EHO) so v razponu od

0,16 do 0,51  $\mu\text{M}$  za lamivudin. Vrednosti  $\text{IC}_{50}$  za lamivudin proti podtipom HIV-1 (A-G) so v razponu od 0,001 do 0,170  $\mu\text{M}$ , proti skupini O od 0,030 do 0,160  $\mu\text{M}$  in proti izolatom HIV-2 od 0,002 do 0,120  $\mu\text{M}$  v mononuklearnih celicah periferne krvi.

Izolati HIV-1 (CRF01\_AE  $n = 12$ , CRF02\_AG  $n = 12$  in podtip C ali CRF\_AC  $n = 13$ ) 37 nezdravljenih bolnikov v Afriki in Aziji so bili občutljivi na lamivudin ( $< 3,0$ -kratne spremembe  $\text{IC}_{50}$ ). Izolati skupine O pri bolnikih, ki še niso dobivali protivirusnega zdravljenja, testirani za aktivnost lamivudina, so bili zelo občutljivi.

#### *Vpliv humanega seruma*

V 100 % humanem serumu je bil povprečni zasuk aktivnosti dolutegravirja 75-kratno, zaradi česar je bila za protein prilagojena  $\text{IC}_{90}$  0,064  $\mu\text{g/ml}$ . V razponu terapevtskih odmerkov lamivudin kaže linearno farmakokinetiko in nizko vezavo na plazemske proteine (manj kot 36 %).

#### Odpornost

Zdravilo Dovato je indicirano v odsotnosti dokazane ali domnevne odpornosti na skupino zaviralcev integraze in na lamivudin (glejte poglavje 4.1). Za informacije o odpornosti *in vitro* in o navzkrižni odpornosti na druge učinkovine iz skupine zaviralcev integraze in NRTI glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za dolutegravir in lamivudin.

Med zdravljenjem nastala odpornost na skupino zaviralcev integraze oz. NRTI se ni pojavila pri nobenem izmed 12 preizkušancev v skupini z dolutegravirjem in lamivudinom in pri nobenem od 9 preizkušancev v skupini z dolutegravirjem in dizoproksiltenofoviratom/emtricitabinom FDC, ki so v študijah GEMINI-1 (204861) in GEMINI-2 (205543) izpolnjevali virološka merila za umik v obdobju do 144. tedna.

Pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli dolutegravir + 2 NRTI v študijah faze IIb in faze III, niso opazili razvoja odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraz ali NRTI ( $n = 1118$ , spremljanje 48-96 tednov).

#### Vpliv na elektrokardiogram

Pri odmerkih dolutegravirja, ki presegajo klinični odmerek za približno trikrat, ni bilo opaziti pomembnih vplivov na interval QTc. Podobnih študij z lamivudinom niso izvajali.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Preizkušanci, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja*

Učinkovitost zdravila Dovato potrjujejo podatki 2 identičnih, 148-tedenskih randomiziranih, dvojno slepih, multicentričnih, kontroliranih preskušanj neinferiornosti faze III z vzporednimi skupinami, GEMINI-1 (204861) in GEMINI-2 (205543). V preskušanjih je zdravilo prejelo skupno 1433 odraslih preizkušancev, okuženih s HIV-1, ki predhodno še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja. V raziskavo so bili vključeni preizkušanci s HIV-1 RNK v plazmi od 1000 kopij/ml do  $\leq 500.000$  kopij/ml. Preizkušance so randomizirali na shemo z dvema učinkovinama, in sicer 50 mg dolutegravirja in 300 mg lamivudina enkrat na dan, ali na shemo z 50 mg dolutegravirja in 245/200 mg dizoproksiltenofovirata/emtricitabina enkrat na dan. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti v obeh preskušanjih GEMINI je bil delež preizkušancev, ki so po 48 tednih imeli  $< 50$  kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi (algoritem Snapshot za populacijo ZNZ-I). Dvojno slepo zdravljenje se je nadaljevalo do 96. tedna, sledilo je odprto zdravljenje do 148. tedna.

Izhodiščno je bila v združeni analizi mediana starost preizkušancev 33 let, 15 % je bilo žensk, 69 % je bilo belcev, 9 % je imelo stadij 3 po CDC (AIDS), 20 % je imelo HIV-1 RNK  $> 100.000$  kopij/ml in 8 % je imelo število celic CD4+ manj kot 200 celic na  $\text{mm}^3$ ; te značilnosti so bile med študijama in terapevtskima skupinama podobne.

V primarni analizi po 48 tednih je bila kombinacija dolutegravirja in lamivudina v študijah GEMINI-1 in GEMINI-2 neinferiorna kombinaciji dolutegravirja in dizoproksiltenofovirata/emtricitabina FDC. To je potrdila tudi združena analiza, glejte Preglednico 3.

**Preglednica 3 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študijah GEMINI po 48 tednih (“Snapshot” algoritem)**

	<b>Združeni podatki študij GEMINI-1 in GEMINI-2*</b>	
	<b>DTG + 3TC N = 716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N = 717</b>
<b>HIV-1 RNK &lt; 50 kopij/ml</b>	91 %	93 %
<b>Razlika med zdravljenjema<sup>†</sup> (95% intervali zaupanja)</b>	-1,7 (-4,4, 1,1)	
<b>Virološka neodzivnost</b>	3 %	2 %
<u>Razlogi</u>		
Podatki v oknu in ≥ 50 kopij/ml	1 %	< 1 %
Prenehanje zaradi pomanjkanja učinkovitosti	< 1 %	< 1 %
Izstop zaradi drugih razlogov in ≥ 50 kopij/mL	< 1 %	< 1 %
Sprememba protiretrovirusnega zdravljenja	< 1 %	< 1 %
<b>Brez viroloških podatkov v oknu 48. teden</b>	6 %	5 %
<u>Razlogi</u>		
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti	1 %	2 %
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi drugih razlogov	4 %	3 %
Manjkajoči podatki v oknu, toda sodelovanje v študiji	< 1 %	0 %
<b>HIV-1 RNK &lt;50 kopij/ml glede na izhodiščne spremenljivke</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Izhodiščno virusno breme v plazmi (kopij/ml)</b>		
≤ 100.000	526/576 (91 %)	531/564 (94 %)
> 100.000	129/140 (92 %)	138/153 (90 %)
<b>Izhodiščna vrednost CD4+ (celic/mm<sup>3</sup>)</b>		
≤ 200	50/63 (79 %)	51/55 (93 %)
> 200	605/653 (93 %)	618/662 (93 %)
<b>Podtip HIV-1</b>		
B	424/467 (91 %)	452/488 (93 %)
A	84/86 (98 %)	74/78 (95 %)
drugo	147/163 (90 %)	143/151 (95 %)
<b>Spol</b>		
moški	555/603 (92 %)	580/619 (94 %)
ženske	100/113 (88 %)	89/98 (91 %)
<b>Rasa</b>		
belci	451/484 (93 %)	473/499 (95 %)
afroameričani/afriško poreklo/drugo	204/232 (88 %)	196/218 (90 %)

\* Rezultati združene analize se ujemajo z rezultati vsake posamezne od obeh študij, v katerih je bil dosežen primarni opazovani dogodek (razlika v deležih < 50 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi po 48 tednih (na podlagi algoritma Snapshot) za kombinacijo dolutegravirja in lamivudina v primerjavi s kombinacijo dolutegravirja in dizoproksiltenofovirata/emtricitabina FDC). Prilagojena razlika je bila -2,6 (95 % IZ: -6,7, 1,5) v GEMINI-1 in -0,7 (95 % IZ: -4,3, 2,9) v GEMINI-2 s predhodno določeno mejo neinferiornosti 10 %.

† Na podlagi CMH-stratificirane analize s prilagoditvijo za naslednja izhodiščna stratifikacijska dejavnika: HIV-1 RNK v plazmi (≤ 100.000 k/ml v prim. z > 100.000 k/ml) in število celic CD4+ (≤ 200 celic/mm<sup>3</sup> v prim. z > 200 celic/mm<sup>3</sup>). Združena analiza je bila stratificirana tudi glede na študijo. Ocenjeno z uporabo meje neinferiornosti 10 %.

N = število preiskovancev v vsaki terapevtski skupini.

V študijah GEMINI je bila po 96 in 144 tednih spodnja meja 95-odstotnega intervala zaupanja za prilagojeno razliko deleža preizkušancev s HIV-1 RNK < 50 kopij/ml (Snapshot) med zdravljenjema višja od meje neinferiornosti -10 % tako v posameznih študijah kot v združeni analizi, glejte Preglednico 4.

**Preglednica 4 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študijah GEMINI po 96 in 144 tednih (“Snapshot” algoritem)**

	Združeni podatki študij GEMINI-1 in GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	96. teden		144. teden	
<b>HIV-1 RNK &lt; 50 kopij/ml</b>	86%	90%	82%	84%
<b>Razlika med zdravljenjema<sup>†</sup> (95% intervali zaupanja)</b>	-3.4% (-6.7; 0.0)		-1.8% (-5.8; 2.1)	
<b>Virološka neodzivnost</b>	3%	2%	3%	3%
<u>Razlogi</u>				
Podatki v oknu in ≥ 50 kopij/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Prenehanje zaradi pomanjkanja učinkovitosti	1%	<1%	1%	<1%
Izstop zaradi drugih razlogov in ≥ 50 kopij/mL	<1%	<1%	<1%	2%
Sprememba protiretrovirusnega zdravljenja	<1%	<1%	<1%	<1%
<b>Brez viroloških podatkov v oknu 96. teden/ 144. teden</b>	11%	9%	15%	14%
<u>Razlogi</u>				
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti	3%	3%	4%	4%
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi drugih razlogov	8%	5%	11%	9%
Bolnik se je izgubil spremljanju	3%	1%	3%	3%
Bolnik je umaknil privolitev	3%	2%	4%	3%
Kršitev protokola	1%	1%	2%	1%
Zdravnikova odločitev	1%	<1%	2%	1%
Manjkajočo podatki v oknu, toda sodelovanje v študiji	0%	<1%	<1%	<1%

\* Rezultati združene analize se ujemajo z rezultati vsake posamezne od obeh študij.

† Na podlagi CMH-stratificirane analize s prilagoditvijo za naslednja izhodiščna stratifikacijska dejavnika: HIV-1 RNK v plazmi ( $\leq 100.000$  k/ml v prim.  $z > 100.000$  k/ml) in število celic CD4+ ( $\leq 200$  celic/mm<sup>3</sup> v prim.  $z > 200$  celic/mm<sup>3</sup>). Združena analiza je bila stratificirana tudi glede na študijo. Ocenjeno z uporabo meje neinferiornosti 10 %.

N = število preizkušancev v vsaki terapevtski skupini.

Po 144 tednih se je število CD4+ T celic v skupini s kombinacijo dolutegravirja in lamivudina povečalo za povprečno 302 celic/mm<sup>3</sup> in v skupini s kombinacijo dolutegravirja in tenofovirja/emtricitabina za povprečno 300 celic/mm<sup>3</sup>.

#### *Preizkušanci z virološko supresijo*

Učinkovitost kombinacije dolutegravir/lamivudin pri preizkušancih z virološko supresijo potrjujejo podatki randomiziranega, odprtega preskušanja (TANGO [204862]). V študiji je bilo zdravljenih skupno 741 s HIV-1 okuženih odraslih brez dokazane odpornosti proti zdravilom iz skupine NRTI ali zaviralcev integraze (INSTI), ki so prejeli stabilno supresivno shemo na osnovi tenofoviralfenamida (TBR – *tenofovir alafenamide based regimen*). Preizkušance so v razmerju 1:1 randomizirali na prejetje kombinacije

dolutegravir/lamivudin FDC ali na nadaljevanje zdravljenja s TBR do 200 tednov. Randomizacija je bila stratificirana po skupini osrednjega zdravila ob izhodišču (zaviralec proteaz [PI], INSTI ali nenukleozidni zaviralec reverzne transkriptaze [NNRTI]). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež preizkušancev, ki so imeli po 48 tednih HIV-1 RNK v plazmi  $\geq 50$  kopij/ml (virološka neodzivnost) po FDA Snapshot kategoriji (prilagojeno za stratifikacijski faktor ob randomizaciji).

Izhodiščno je bila mediana starost preizkušancev 39 let, 8 % je bilo žensk, 21 % je bilo nebelcev, 5 % v skupini C po CDC (AIDS) in 98 % preizkušancev je imelo izhodiščno število CD4+ celic  $\geq 200$  celic/mm<sup>3</sup>; te značilnosti so bile med terapevtskima skupinama podobne. Preizkušanci so pred dnevom 1 prejeli protiretrovirusno zdravljenje mediano okoli 3 leta. Okoli 80 % jih je izhodiščno prejelo TBR na osnovi INSTI (v glavnem elvitegravir/c).

Primarna analiza po 48 tednih je bila kombinacija dolutegravir/lamivudin neinferiorna v primerjavi s TBR; v obeh skupinah so ugotovili virološki neuspeh (HIV-1 RNK  $\geq 50$  k/ml) pri < 1 % preizkušancev (Preglednica 5).

**Preglednica 5 Virološki izidi randomiziranega zdravljenja v študiji TANGO po 48 tednih (»Snapshot« algoritem)**

	<b>DTG/3TC</b> N = 369	<b>TBR</b> N = 372
<b>HIV-1 RNK &lt; 50 kopij/ml*</b>	93 %	93 %
<b>Virološka neodzivnost (<math>\geq 50</math> kopij/ml)**</b>	< 1 %	< 1 %
<b>Razlika med zdravljenjema<sup>†</sup> (95 % interval zaupanja)</b>	-0,3 (-1,2; 0,7)	
<b>Razlogi za virološko neodzivnost:</b>		
Podatki v oknu in $\geq 50$ kopij/ml	0 %	0 %
Prenehanje zaradi pomanjkanja učinkovitosti	0 %	< 1 %
Prenehanje zaradi drugih razlogov in $\geq 50$ kopij/ml	< 1 %	0 %
Sprememba protiretrovirusnega zdravljenja	0 %	0 %
<b>Brez viroloških podatkov v oknu 48. teden</b>	7 %	6 %
<b>Razlogi</b>		
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi neželenega dogodka ali smrti	3 %	< 1 %
Prenehanje sodelovanja v študiji zaradi drugih razlogov	3 %	6 %
Manjkajoči podatki v oknu, toda sodelovanje v študiji	0 %	< 1 %

\*Kombinacija DTG/3TC na podlagi 8-odstotne meje neinferiornosti po 48 tednih v sekundarni analizi ni bila inferiorna TBR (delež preizkušancev, ki so dosegli < 50 kopij/ml HIV-1 RNK v plazmi).

\*\*Kombinacija DTG/3TC na podlagi 4-odstotne meje neinferiornosti po 48 tednih v primarni analizi ni bila inferiorna TBR (delež preizkušancev s HIV-1 RNK v plazmi  $\geq 50$  k/ml).

†Na podlagi CMH-stratificirane analize s prilagoditvijo za skupino izhodiščnega tretjega zdravila (PI, NNRTI, INSTI).

N = število preizkušancev v vsaki terapevtski skupini, TBR = režim na osnovi tenofoviralfenamida.

Izidi zdravljenja so bili po 48 tednih med terapevtskima skupinama podobni, kar zadeva stratifikacijske dejavnike, skupino izhodiščnega tretjega zdravila ter po podskupinah glede na starost, spol, raso, izhodiščno število CD4+ celic, stadij bolezni HIV po CDC in državo. Mediana sprememba števila CD4+ celic od izhodišča do 48. tedna je bila 22,5 celice na mm<sup>3</sup> pri preizkušancih, ki so prešli na kombinacijo dolutegravir/lamivudin, in 11,0 celic na mm<sup>3</sup> pri preizkušancih, ki so ostali na TBR.

V študiji TANGO je bil po 96 tednih delež preizkušancev s HIV-1 RNK  $\geq 50$  k/ml (Snapshot) v skupini z dolutegravirjem/lamivudinom 0,3 % in v skupini s TBR 1,1 %. Na podlagi 4-odstotne meje neinferiornosti je kombinacija dolutegravir/lamivudin ostala neinferiorna TBR, saj je bila zgornja meja 95 % IZ za prilagojeno razliko med zdravljenjema (-2,0 %; 0,4 %) v populaciji ZNZ E nižja od 4 %.

Po 96 tednih je bila mediana sprememba števila celic T CD4+ od izhodišča v skupini z dolutegravirjem/lamivudinom 61 celic/mm<sup>3</sup> in v skupini s TBR 45 celic/mm<sup>3</sup>.

Pri 144 tednih je bil delež oseb z RNA HIV-1  $\geq 50$  k/ml (Snapshot) 0,3 % v skupini, ki je prejela dolutegravir/lamivudin in 1,3 % v skupini, ki je prejela TBR. Na podlagi 4 % meje neinferiornosti je kombinacija dolutegravir/lamivudin ostala neinferiorna TBR, saj je bila zgornja meja 95 % IZ za razliko prilagojenega zdravljenja (-2,4 %; 0,2 %) v populaciji ZNZ E manjša od 4 %.

Po 144 tednih je bila mediana sprememba števila celic T CD4+ od izhodišča v skupini z dolutegravirjem/lamivudinom 36 celic/mm<sup>3</sup> in v skupini s TBR 35 celic/mm<sup>3</sup>.

### Pediatrična populacija

Učinkovitosti zdravila Dovato oziroma dvojne kombinacije dolutegravirja in lamivudina (v ločenih zdravilih) pri otrocih in mladostnikih niso raziskali.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Dovato za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje okužbe s HIV.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Pri uporabi na tešče je bila pri primerjavi zdravila Dovato s 50 mg dolutegravirja, uporabljenega hkrati s 300 mg lamivudina, za  $C_{\max}$  dolutegravirja dosežena bioekvivalenca.  $AUC_{0-t}$  dolutegravirja je bila pri zdravlilu Dovato za 16 % večja kot pri 50 mg dolutegravirja, uporabljenega hkrati s 300 mg lamivudina. To povečanje se ne smatra kot klinično pomembno.

Pri uporabi na tešče je bila pri primerjavi zdravila Dovato s 300 mg lamivudina, uporabljenega hkrati s 50 mg dolutegravirja, za  $AUC$  lamivudina dosežena bioekvivalenca.  $C_{\max}$  lamivudina je bila pri zdravlilu Dovato za 32 % večja kot pri 300 mg lamivudina, uporabljenega hkrati s 50 mg dolutegravirja. Povečanje  $C_{\max}$  lamivudina se ne smatra kot klinično pomembno.

### Absorpcija

Dolutegravir in lamivudin se po peroralnem dajanju hitro absorbirata. Absolutna biološka uporabnost dolutegravirja ni bila ugotovljena. Absolutna biološka uporabnost lamivudina po peroralnem dajanju pri odraslih znaša približno 80 – 85 %. Za zdravilo Dovato je mediana časa za doseg maksimalne koncentracije v plazmi ( $t_{\max}$ ) 2,5 ure za dolutegravir in 1,0 uro za lamivudin, pri uporabi na tešče.

Izpostavljenost dolutegravirju je bila pri zdravih osebah in osebah, okuženih z virusom HIV-1, na splošno podobna. Pri odraslih osebah, okuženih z virusom HIV-1, so bili po dajanju 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno farmakokinetični parametri v stanju dinamičnega ravnovesja (geometrijsko povprečje [% CV]) na osnovi populacijskih farmakokinetičnih analiz  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ,  $C_{\max} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g}/\text{ml}$  in  $C_{\min} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Po peroralnem sedemdnevnom dajanju lamivudina v odmerku 300 mg enkrat dnevno znaša srednja (CV) v stanju dinamičnega ravnovesja  $C_{\max}$  2,04  $\mu\text{g}/\text{ml}$  (26 %) in srednja (CV)  $AUC_{(0-24)}$  8,87  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$  (21 %).

Uporaba ene tablete zdravila Dovato skupaj z zelo mastnim obrokom je povečala  $AUC_{(0-\infty)}$  dolutegravirja za 33 % in koncentracijo dolutegravirja  $C_{\max}$  za 21 % ter zmanjšala koncentracijo lamivudina  $C_{\max}$  za 30 % v primerjavi s pogoji na tešče. Na  $AUC_{(0-\infty)}$  lamivudina zelo masten obrok ni imel vpliva. Te spremembe niso klinično pomembne. Zdravilo Dovato se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve dolutegravirja ( $V_d/F$ ) je 17-20 l. Študije z intravensko danim lamivudinom so pokazale, da znaša srednji navidezni volumen porazdelitve 1,3 l/kg.

Podatki *in vitro* kažejo, da je dolutegravir v veliki meri (> 99 %) vezan na humane plazemske proteine. Vezava dolutegravirja na plazemske proteine je neodvisna od koncentracije dolutegravirja. Celotno razmerje koncentracije z zdravilom povezane radioaktivnosti v krvi in plazmi je povprečno med 0,441 in 0,535, kar kaže na minimalno povezavo med radioaktivnostjo in celičnimi komponentami krvi. Delež nevezanega dolutegravirja v plazmi se pri manjših vrednostih serumskega albumina (< 35 g/l) poveča, kar je opazno pri osebah z zmerno okvaro jeter. V razponu terapevtskih odmerkov lamivudin kaže linearno farmakokinetiko in omejeno vezavo na plazemske proteine *in vitro* (< 16 % - 36 % vezava na serumski albumin).

Dolutegravir in lamivudin sta prisotna v cerebrospinalni tekočini (CST). Pri 13 predhodno še nezdravljenih osebah je bila pri stabilnem režimu zdravljenja s kombinacijo dolutegravirja in abakavirja/lamivudina povprečna koncentracija dolutegravirja v cerebrospinalni tekočini 18 ng/ml (to je primerljivo z nevezano koncentracijo v plazmi ter presega  $IC_{50}$ ). Od 2 do 4 ure po peroralnem dajanju je bilo srednje razmerje koncentracij lamivudina CST/serum približno 12 %. Dejanski obseg penetracije lamivudina v CZS in korelacija s klinično učinkovitostjo nista znana.

Dolutegravir je prisoten v ženskem in moškem genitalnem traktu. AUC v cervikovaginalni tekočini, tkivu materničnega vratu in nožničnem tkivu je bila od 6 do 10 % ustrezne AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. AUC v semenu je bila 7 % in v tkivu danke 17 % ustrezne AUC v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja.

### Biotransformacija

Dolutegravir se presnavlja predvsem preko glukuronidacije z UGT1A1 in v majhni meri s CYP3A (9,7 % skupnega odmerka, uporabljenega v študiji človeške masne bilance). Dolutegravir je prevladujoča spojina, ki kroži v plazmi, izločanje nespremenjene zdravilne učinkovine skozi ledvice je majhno (< 1 % odmerka). Triinpetdeset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se nespremenjenega izloči z blatom. Ni znano, ali je vsa ta količina ali pa samo njen del neabsorbirana učinkovina ali pa je posledica biliarnega izločanja glukuronidnega konjugata, ki se v črevesni svetlini razgradi, tako da nastane osnovna spojina. Dvaintrideset odstotkov celotnega peroralnega odmerka se izloči z urinom, bodisi v obliki dolutegravirjevega glukuronida (18,9 % celotnega odmerka), metabolita N-dealkilacije (3,6 % celotnega odmerka) in metabolita, ki nastane z oksidacijo na benzilnem ogljiku (3,0 % celotnega odmerka).

Presnova lamivudina le v manjši meri prispeva k njegovemu izločanju. Lamivudin se v glavnem izloča skozi ledvice v nespremenjeni obliki. Verjetnost presnovnih interakcij z drugimi zdravili je majhna zaradi majhnega obsega jetrne presnove (od 5 do 10 %).

### Interakcije med zdravili

*In vitro* dolutegravir ni pokazal neposrednega ali šibkega zaviralnega učinka ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) na encime citokroma P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 ali UGT2B7, ali na prenašalce Pgp, BCRP, BSEP, transportni polipeptid organskih anionov (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, z odpornostjo proti več zdravilom povezani protein (MRP) 2 ali MRP4. Dolutegravir ni induciral CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A4 *in vitro*. Na podlagi teh podatkov ni pričakovati, da bi dolutegravir vplival na farmakokinetiko zdravil, ki so substrati glavnih encimov ali prenašalcev (glejte poglavje 4.5).

*In vitro* dolutegravir ni bil substrat za humani OATP 1B1, OATP 1B3 ali OCT 1.

*In vitro* lamivudin ni ne zaviral ne induciral encimov CYP (npr. CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2D6) in ni zaviral ali je le šibko zaviral OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 ali MATE2-K. Zato ni pričakovati, da bi lamivudin vplival na plazemsko koncentracijo zdravil, ki so substrati teh encimov ali prenašalcev.

Lamivudin se ni v pomembni meri presnovil z encimi CYP.

### Izločanje

Končni razpolovni čas dolutegravirja je ~14 ur. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize je navidezni peroralni očistek (CL/F) pri bolnikih, okuženih z virusom HIV, približno 1 l/uro.

Opazovani eliminacijski razpolovni čas lamivudina znaša od 18 do 19 ur. Pri bolnikih, ki so prejeli 300 mg lamivudina enkrat dnevno, je bil končni znotrajcelični razpolovni čas izločanja lamivudina-TP 16 do 19 ur. Srednja vrednost sistemskega očistka lamivudina je približno 0,32 l/h/kg, pri čemer glavni delež odpade na ledvični očistek (> 70 %), ki poteka preko organskega kationskega transportnega sistema. Študije pri bolnikih z ledvično okvaro so pokazale, da okvara delovanja ledvic vpliva na izločanje lamivudina. Pri bolnikih s kreatininskim očistkom < 30 ml/min je potrebno odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

V randomiziranem preskušanju razpona odmerkov je bilo pri preizkušancih, okuženih z virusom HIV-1, ki so prejeli monoterapijo z dolutegravirjem (ING111521), dokazano hitro in odmerka odvisno protivirusno delovanje; povprečno zmanjšanje HIV-1 RNK je bilo pri odmerku 50 mg 11. dan 2,5 log<sub>10</sub>. To protivirusno delovanje se je v skupini, ki je prejela 50 mg, ohranilo od 3 do 4 dni po zadnjem odmerku.

#### Posebne populacije bolnikov

##### *Otroci*

Farmakokinetika dolutegravirja pri 10 mladostnikih (starih od 12 do 17 let), ki so bili okuženi z virusom HIV-1 in so predhodno že prejeli protiretrovirusno zdravljenje, je pokazala, da odmerek 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno doseže izpostavljenost, ki je primerljiva z izpostavljenostjo odraslih med jemanjem odmerka 50 mg dolutegravirja enkrat dnevno.

Podatki o mladostnikih, ki so prejeli dnevni odmerek 300 mg lamivudina, so omejeni. Farmakokinetični parametri so primerljivi s tistimi pri odraslih.

##### *Starejši*

Populacijska farmakokinetična analiza dolutegravirja na podlagi podatkov odraslih, okuženih z virusom HIV-1, je pokazala, da starost nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju.

Farmakokinetični podatki za dolutegravir in lamivudin pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejeni.

##### *Okvara ledvic*

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za dolutegravir in lamivudin posamezno.

Ledvični očistek nespremenjene učinkovine je manj pomembna pot izločanja dolutegravirja. Študijo farmakokinetike dolutegravirja so izvedli pri preizkušancih s hudo okvaro ledvic (Cl<sub>cr</sub> < 30 ml/min). Med preizkušanci s hudo okvaro ledvic (Cl<sub>cr</sub> < 30 ml/min) in zdravimi kontrolnimi osebami niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki. Dolutegravirja pri bolnikih na dializi niso raziskali, vendar pa razlik v izpostavljenosti ni pričakovati.

Študije z lamivudinom kažejo, da so pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic plazemske koncentracije (AUC) zaradi manjšega očistka povečane.

Na osnovi podatkov za lamivudin pri bolnikih z očistkom kreatinina < 30 ml/min uporaba zdravila Dovato ni priporočljiva.

##### *Okvara jeter*

Farmakokinetični podatki so bili pridobljeni za dolutegravir in lamivudin posamezno.

Dolutegravir se presnavlja in izloča predvsem z jetri. 8 preizkušancev z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh stopnja B) in 8 usklajenih zdravih odraslih primerjalnih oseb, je prejelo enkratni odmerek 50 mg dolutegravirja. Medtem ko je bila skupna koncentracija dolutegravirja v plazmi podobna, so v primerjavi z



zdravimi kontrolnimi osebami pri preizkušancih z zmerno okvaro jeter opazili 1,5 – 2-kratno povečanje izpostavljenosti nevezanemu dolutegravirju. Velja, da bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Vpliva hude okvare jeter na farmakokinetiko dolutegravirja niso raziskali.

Podatki, pridobljeni pri bolnikih z zmerno do hudo jetrno okvaro, kažejo, da okvarjeno delovanje jeter na farmakokinetične lastnosti lamivudina znatneje ne vpliva.

#### *Polimorfizmi encimov v presnovi zdravil*

Ni dokazov, da bi pogosti polimorfizmi encimov v presnovi zdravil klinično pomembno spremenili farmakokinetiko dolutegravirja. V metaanalizi farmakogenomskih vzorcev iz kliničnih študij zdravih preizkušancev so imele osebe z genotipi UGT1A1 (n = 7), ki povzročajo počasno presnovo dolutegravirja, 32 % manjši očistek dolutegravirja in 46 % večjo AUC kot preizkušanci z genotipi, ki so povezani z normalno presnovo z UGT1A1 (n = 41).

#### *Spol*

Populacijske farmakokinetične analize kumulativnih farmakokinetičnih podatkov iz kliničnih študij, kjer sta bila dolutegravir ali lamivudin uporabljena v kombinaciji z drugimi ARV pri odraslih niso pokazale klinično pomembnega vpliva spola na izpostavljenost dolutegravirju ali lamivudinu. Ni dokazov, da bi bilo potrebno odmerke dolutegravirja ali lamivudina prilagajati zaradi vpliva spola na farmakokinetične parametre.

#### *Rasa*

Populacijske farmakokinetične analize kumulativnih farmakokinetičnih podatkov iz kliničnih študij, kjer sta bila dolutegravir ali lamivudin uporabljena v kombinaciji z drugimi ARV pri odraslih niso pokazale klinično pomembnega vpliva rase na izpostavljenost dolutegravirju. Farmakokinetika dolutegravirja po enkratnem peroralnem odmerku je bila pri japonskih preizkušancih podobna parametrom pri zahodnih (ZDA) preizkušancih. Ni dokazov, da bi bilo potrebno odmerke dolutegravirja ali lamivudina prilagajati zaradi vpliva rase na farmakokinetične parametre.

#### *Sočasna okužba s hepatitisom B ali C*

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da sočasna okužba z virusom hepatitisa C nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost dolutegravirju. Farmakokinetični podatki o osebah, sočasno okuženih s hepatitisom B, so omejeni (glejte poglavje 4.4).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Podatki o učinkih kombinacije dolutegravirja in lamivudina na živalih niso na voljo.

#### Karcinogenost in mutagenost

Dolutegravir v študijah *in vitro* na bakterijah in gojenih sesalskih celicah ter v mikronukleusnem testu izvedenem *in vivo* na glodalcih ni bil mutagen ali klastogen. Lamivudin ni pokazal mutagenosti pri testih na bakterijah, vendar pa, skladno z drugimi nukleozidnimi analogi, inhibira replikacijo celične DNK v študijah *in vitro* na celicah sesalcev, npr. celicah mišjega limfoma. Rezultati mikronukleus testa, izvedenega *in vivo* na podganah z lamivudinom, so bili negativni. V študijah *in vivo* lamivudin ni pokazal nobenega genotoksičnega delovanja.

Karcinogeni potencial kombinacije dolutegravir in lamivudin ni bil raziskan. Dolutegravir v dolgotrajnih študijah na miših in podganah ni bil karcinogen. V študijah karcinogenosti pri dolgoročni peroralni uporabi na podganah in miših lamivudin ni pokazal karcinogenega potenciala.

## Študije vpliva na razmnoževanje

Študije vpliva na razmnoževanje pri živalih so pokazale, da dolutegravir in lamivudin prehajata skozi placentu.

Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih podganah v odmerkih do 1000 mg/kg na dan od 6. do 17. dne gestacije ni povzročila toksičnih učinkov pri samicah materah, razvojnih toksičnih učinkov ali teratogenih učinkov (37,2-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku, kadar se daje odmerek 50 mg, na podlagi AUC po enem odmerku na tešče). Peroralna uporaba dolutegravirja pri brejih kunčjih samicah v odmerkih do 1000 mg/kg na dan od 6. do 18. dne gestacije ni povzročila razvojnih toksičnih učinkov ali teratogenih učinkov (0,55-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku, kadar se daje odmerek 50 mg, na podlagi AUC po enem odmerku na tešče). Pri kuncih so toksične učinke pri samicah materah (zmanjšano uživanje hrane, nezadostno izločanje/brez izločanja blata/urina, zavrtu pridobivanje telesne mase) opazili pri 1000 mg/kg (0,55-kratnik klinične izpostavljenosti pri človeku, kadar se daje odmerek 50 mg, na podlagi AUC po enem odmerku na tešče).

V študijah na živalih lamivudin ni pokazal teratogenih učinkov, obstajajo pa indikacije za povečano zgodnjo embrionalno smrtnost kuncev, in to že pri relativno nizkih sistemskih izpostavljenostih, ki so primerljive s tistimi doseženimi pri ljudeh. Pri podganah podobnega učinka niso opazili, tudi pri zelo visoki sistemski izpostavljenosti ne.

Študije plodnosti pri podganah so pokazale, da dolutegravir in lamivudin ne vplivata na plodnost samcev ali samic.

## Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Vpliv dolgotrajnega vsakodnevnega zdravljenja z velikimi odmerki dolutegravirja so ocenili v študijah toksičnosti pri ponavljajočih peroralnih odmerkih na podganah (do 26 tednov) in opicah (do 38 tednov). Primarni učinek dolutegravirja na podganah in opicah je bil gastrointestinalna intoleranca ali draženje, in sicer z odmerki, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost približno 28,5- oziroma 1,1-krat tolikšna kot klinična izpostavljenost pri človeku med uporabo 50 mg po enem odmerku na tešče na podlagi AUC. Gastrointestinalna (GI) intoleranca velja za posledico lokalne uporabe učinkovine, zato sta enoti mg/kg ali mg/m<sup>2</sup> ustrezni determinanti varnostnega kritja za ta toksični učinek. GI intoleranca se je pri opicah pojavila pri 30-kratniku ustreznega odmerka (v mg/kg) pri človeku (glede na človeka z maso 50 kg) ter pri 11-kratniku ustreznega odmerka (v mg/m<sup>2</sup>) pri človeku za skupni dnevni klinični odmerek 50 mg.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

mikrokristalna celuloza  
natrijev karboksimetilškrob  
magnezijev stearat  
manitol (E421)  
povidon (K29/32)  
natrijev stearilfumarat

#### Obloga tablete

hipromeloza (E464)  
makrogol  
titanov dioksid (E171)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

### Plastenka

3 leta

### Pretisni omot

2 leti

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Plastenka

Neprozorne, bele plastenke iz HDPE (polietilena visoke gostote) zaprte z za otroke varnimi polipropilenskimi zaporkami, s polietilenom prevlečenim indukcijsko varjenim tesnilom. Eno pakiranje sestavlja ena plastenka, ki vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

Skupno pakiranje vsebuje 90 (3 plastenke po 30) filmsko obloženih tablet.

### Pretisni omot

Pretisni omoti, iz poliklorotrifluoroetilena (PCTFE), obojestransko laminiranega s filmom iz polivinilklorida (PVC), zaprtim z za otroke varno potisno aluminijasto pokrovno folijo s toplotno varjenim lakom. Eno pakiranje, ki vsebuje pretisne omote s 30 filmsko obloženimi tabletami, je sestavljeno iz štirih pretisnih omotov, ki vsebujejo po 7 filmsko obloženih tablet, in enega pretisnega omota, ki vsebuje 2 filmsko obloženi tableti.

Skupno pakiranje vsebuje 90 (3 pakiranja s pretisnimi omoti po 30) filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/19/1370/001

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 01. julij 2019

Datum zadnjega podaljšanja:

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PLASTENKO (SAMO POSAMIČNA PAKIRANJA)**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1370/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

dovato

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PLASTENKO (SAMO SKUPNA PAKIRANJA – Z ELEMENTI »MODREGA OKENCA«)**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1370/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

dovato

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**VMESNA ŠKATLA ZA PLASTENKO (BREZ ELEMENTOV »MODREGA OKENCA« – SESTAVNI DEL SKUPNEGA PAKIRANJA)**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet. Sestavni del skupnega pakiranja, ki se ne prodaja ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1370/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

dovato

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**NALEPKA NA PLASTENKI**

**1. IME ZDRAVILA**

Dovato 50 mg/300 mg tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

**17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE (SAMO POSAMIČNA PAKIRANJA)**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ViiV Healthcare BV

Van Asch van Wijckstraat 55H  
3811 LP Amersfoort  
Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1370/003

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

dovato

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE (SAMO SKUPNA PAKIRANJA – Z ELEMENTI »MODREGA OKENCA«)**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Skupno pakiranje: 90 (3 pakiranja po 30) tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1370/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

dovato

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:

SN:

NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**VMESNA ŠKATLA ZA PRETISNE OMOTE (BREZ ELEMENTOV »MODREGA OKENCA« – SESTAVNI DEL SKUPNEGA PAKIRANJA)**

**1. IME ZDRAVILA**

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

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 tablet. Sestavni del skupnega pakiranja, ki se ne prodaja ločeno.

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/19/1370/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

dovato

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**OZNAČEVANJE PRETISNEGA OMOTA (7 tablet v pretisnem omotu)**

**1. IME ZDRAVILA**

Dovato 50 mg/300 mg tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

ViiV Healthcare BV

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Lot

**5. DRUGO**

PON  
TOR  
SRE  
ČET  
PET  
SOB  
NED

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**

**OZNAČEVANJE PRETISNEGA OMOTA (2 tableti v pretisnem omotu)**

**1. IME ZDRAVILA**

Dovato 50 mg/300 mg tablete  
dolutegravir/lamivudin

**2. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

ViiV Healthcare BV

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Lot

**5. DRUGO**

Dan Vključen je podčrtan prazen prostor  
Dan Vključen je podčrtan prazen prostor



## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

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

#### **Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Dovato in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dovato
3. Kako jemati zdravilo Dovato
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Dovato
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Dovato in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Dovato vsebuje dve učinkovini, ki se uporabljata za zdravljenje okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV): dolutegravir in lamivudin. Dolutegravir spada v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci integraze* (INIs – *integrase inhibitors*), lamivudin pa sodi v skupino protiretrovirusnih zdravil, ki se imenuje *zaviralci nukleozidne reverzne transkriptaze* (ZNRT).

Zdravilo Dovato se uporablja za zdravljenje okužbe z virusom HIV pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki tehtajo vsaj 40 kg.

Zdravilo Dovato ne ozdravi okužbe z virusom HIV, ampak vzdržuje količino virusa v telesu na nizki ravni. To pomaga ohranjati število celic CD4 v vaši krvi. Celice CD4 so vrsta belih krvnih celic, ki so v telesu pomembne za boj proti okužbi.

Na zdravljenje z zdravilom Dovato se vsi ne odzivajo enako. Zdravnik bo spremljal učinkovitost vašega zdravljenja.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Dovato**

##### **Ne jemljite zdravila Dovato**

- če ste **alergični** na dolutegravir ali lamivudin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če jemljete zdravilo, ki se imenuje **fampridin** (znan tudi kot dalfampridin; uporablja se za zdravljenje multiple skleroze).

→ Če menite, da kar koli od navedenega velja za vas, **povejte zdravniku**.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri nekaterih ljudeh, ki jemljejo zdravilo Dovato ali druga kombinirana zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV, obstaja večje tveganje za pojav resnih neželenih učinkov kot pri drugih. Zavedati se morate, da je tveganje večje:

- če imate zmerno ali hudo bolezen jeter

- če ste kdaj imeli bolezen jeter, vključno s hepatitisom B ali C (če imate okužbo s hepatitisom B, ne prenehajte jemati zdravila Dovato brez posveta z zdravnikom, saj se lahko hepatitis ponovi)
- če imate težave z ledvicami

→ **Pred začetkom jemanja zdravila Dovato se posvetujte z zdravnikom**, če kaj od tega velja za vas. Morda boste med jemanjem tega zdravila potrebovali dodatne preglede, vključno s preiskavami krvi. Za več informacij glejte poglavje 4.

### Alergijske reakcije

Zdravilo Dovato vsebuje dolutegravir. Dolutegravir lahko povzroči resno alergijsko reakcijo, tako imenovano *preobčutljivostno reakcijo*. Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med jemanjem zdravila Dovato.

→ **Preberite** informacije pod »Alergijske reakcije« v poglavju 4 tega navodila.

### Bodite pozorni na pomembne simptome

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo zdravila za zdravljenje okužbe s HIV, se razvijejo določena stanja, ki so lahko resna. Med temi so:

- simptomi okužb in vnetij
- bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pomembne znake in simptome morate poznati, da boste nanje pozorni med jemanjem zdravila Dovato.

→ **Preberite informacije pod “Drugi možni neželeni učinki” v poglavju 4** tega navodila.

### **Otroci in mladostniki**

To zdravilo ni namenjeno otrokom, mlajšim od 12 let, in mladostnikom, ki tehtajo manj kot 40 kg, ker njegova uporaba pri teh bolnikih ni bila raziskana.

### **Druga zdravila in zdravilo Dovato**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Ne jemljite zdravila Dovato z naslednjimi zdravili:

- fampridin (znan tudi kot dalfampridin), ki se uporablja za zdravljenje **multiple skleroze**.

Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Dovato ali povečajo verjetnost, da se pri vas pojavijo neželeni učinki. Zdravilo Dovato tudi lahko vpliva na delovanje drugih zdravil.

**Obvestite zdravnika**, če jemljete katero od zdravil z naslednjega seznama:

- metformin, za zdravljenje **sladkorne bolezni**
- zdravila, imenovana **antacidi**, za zdravljenje **prebavnih motenj** in **zgage**. V 6 urah pred jemanjem zdravila Dovato ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, **ne jemljite antacida** (glejte tudi poglavje 3 »Kako jemati zdravilo Dovato«)
- dodatki ali multivitaminski pripravki, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij. **Če jemljete zdravilo Dovato skupaj s hrano**, lahko vzamete dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij ob istem času kot zdravilo Dovato. **Če ne jemljete zdravila Dovato s hrano, ne vzemite dodatka ali multivitaminskega pripravka, ki vsebuje kalcij, železo ali magnezij** v 6 urah pred jemanjem zdravila Dovato ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli (glejte tudi poglavje 3 »Kako jemati zdravilo Dovato«).
- emtricitabin, etravirin, efavirenz, nevirapin ali tipranavir/ritonavir, za zdravljenje **okužb z virusom HIV**
- redna uporaba zdravil (večinoma tekočine), ki vsebujejo sorbitol ali druge sladkorne alkohole (npr. ksilitol, manitol, laktitol ali maltitol)
- kladribin, za zdravljenje **levkemije** ali **multiple skleroze**
- rifampicin, za zdravljenje tuberkuloze (TB) in drugih **bakterijskih okužb**
- fenitoin in fenobarbital, za zdravljenje **epilepsije**
- okskarbazepin in karbamazepin, za zdravljenje **epilepsije** ali **bipolarne motnje**
- **šentjanževka** (*Hypericum perforatum*), zeliščni pripravek za zdravljenje **depresije**

→ **Obvestite zdravnika ali farmacevta**, če jemljete kar koli od navedenega. Zdravnik se lahko odloči, da vam prilagodi odmerek ali da potrebujete dodatne kontrolne preglede.

### **Nosečnost**

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev:

→ **Posvetujte se z zdravnikom** o tveganjih in koristih jemanja zdravila Dovato.

Jemanje zdravila Dovato ob zanositvi ali v prvih šestih tednih nosečnosti lahko poveča tveganje za prirojeno napako, imenovano okvara nevralne cevi, kot je spina bifida (nepravilno oblikovana hrbtenjača).

Če bi lahko med jemanjem zdravila Dovato zanosili:

→ **Posvetujte se z zdravnikom** in se pogovorite glede morebitne potrebe po kontracepciji, kot npr. kondom ali kontracepcijske tablete.

Če ste zanosili ali načrtujete zanositev, o tem takoj obvestite zdravnika. Zdravnik bo ponovno ocenil vaše zdravljenje. Brez posvetovanja z zdravnikom ne prenehajte jemati zdravila Dovato, ker to lahko škoduje vam in vašemu nerojenemu otroku.

### **Dojenje**

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Majhna količina sestavin zdravila Dovato lahko prehaja v materino mleko.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Dovato vam lahko povzroči omotico in ima druge neželene učinke, ki lahko zmanjšajo zbranost.

→ Ne vozite ali upravljajte strojev, če niste prepričani, da zdravilo na vas tako ne vpliva.

### **Zdravilo Dovato vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

## **3. Kako jemati zdravilo Dovato**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

- Priporočeni odmerek zdravila Dovato je **ena tableta enkrat na dan**.

Tableto pogoltnite z nekaj tekočine. Zdravilo Dovato se lahko vzame s hrano ali brez nje.

### **Uporaba pri mladostnikih**

Mladostniki, stari med 12 in 17 let, ki tehtajo vsaj 40 kg, lahko jemljejo odmerek za odrasle, to je eno tableto enkrat na dan.

### **Antacidi**

Antacidi, ki se uporabljajo za zdravljenje prebavnih motenj in zgage, lahko preprečijo absorpcijo zdravila Dovato v telo in povzročijo, da je zdravilo manj učinkovito.

V 6 urah pred jemanjem zdravila Dovato ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli, ne jemljite antacida. Druga zdravila za zmanjševanje kisline, kot sta ranitidin in omeprazol, lahko jemljete sočasno z zdravilom Dovato.

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju zdravil za zmanjševanje kisline skupaj z zdravilom Dovato.

### **Dodatki ali multivitaminski pripravki, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij**

Dodatki ali multivitaminski pripravki, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij, lahko preprečijo absorpcijo zdravila Dovato v telo in povzročijo, da je zdravilo manj učinkovito.

Če jemljete zdravilo Dovato skupaj s hrano, lahko vzamete dodatke ali multivitaminske pripravke, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij ob istem času kot zdravilo Dovato. Če ne jemljete zdravila Dovato s hrano, ne vzemite dodatka ali multivitaminskega pripravka, ki vsebuje kalcij, železo ali magnezij v 6 urah pred jemanjem zdravila Dovato ali vsaj 2 uri po tem, ko ste ga vzeli.

→ Posvetujte se z zdravnikom o jemanju dodatkov ali multivitaminskih pripravkov, ki vsebujejo kalcij, železo ali magnezij skupaj z zdravilom Dovato.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Dovato, kot bi smeli**

Če ste vzeli preveč tablet zdravila Dovato, se **posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom**. Po možnosti jima pokažite pakiranje zdravila Dovato.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Dovato**

Če ste pozabili na odmerek, ga vzemite, kakor hitro se spomnite. Če pa je čas do naslednjega odmerka manj kot 4 ure, izpustite pozabljeni odmerek in vzemite naslednjega ob običajnem času. Nadaljujte z zdravljenjem tako, kot prej.

→ **Ne vzemite dvojnega odmerka**, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

### **Ne prenehajte z jemanjem zdravila Dovato, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.**

Jemljite zdravilo Dovato tako dolgo, kot vam priporoča zdravnik. Ne prenehajte z jemanjem, razen če vam to priporoči zdravnik. Prenehanje jemanja zdravila Dovato lahko vpliva na vaše zdravje in na to, kako bodo delovala prihodnja zdravljenja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila, ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih, **zato je zelo pomembno, da se z zdravnikom pogovorite o vseh spremembah, ki jih opazite glede vašega zdravja.**

### **Alergijske reakcije**

Zdravilo Dovato vsebuje dolutegravir. Dolutegravir lahko povzroči resno alergijsko reakcijo, tako imenovano *preobčutljivostno reakcijo*. To je občasna reakcija (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) pri bolnikih, ki jemljejo dolutegravir. Če se vam pojavi kateri od naslednjih simptomov:

- izpuščaj
- zvišana telesna temperatura (*vročina*)
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- oteklina, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- bolečine v mišicah ali sklepih.

→ **Nemudoma obiščite zdravnika**. Zdravnik se lahko odloči, da pri vas opravi teste za pregled jeter, ledvic ali krvi in vam naroči, da prenehate z jemanjem zdravila Dovato.

### **Zelo pogosti neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo pri **več kot 1 od 10 bolnikov**:

- glavobol
- driska
- slabost s siljenjem na bruhanje (*navzea*).

### **Pogosti neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10 bolnikov**:

- depresija (občutki globoke žalosti in nevednosti)
- izpuščaj
- srbenje (*pruritus*)
- slabost (*bruhanje*)
- bolečine v trebuhu (*abdominalne bolečine*) ali nelagodje v želodcu

- povečanje telesne mase
- vetrovi (*napihnjjenost*)
- omotica
- občutek zaspanosti
- težave s spanjem (*nespečnost*)
- nenormalne sanje
- pomanjkanje energije (*utrujenost*)
- izpadanje las
- tesnoba
- bolečine v sklepih
- bolečine v mišicah.

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- povečane vrednosti jetrnih encimov (*aminotransferaza*)
- povečane vrednosti encimov, ki nastajajo v mišicah (*kreatin fosfokinaza*).

### **Občasni neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 100 bolnikov**:

- vnetje jeter (*hepatitis*)
- poskus samomora (zlasti pri bolnikih, ki so že imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem)
- samomorilne misli (zlasti pri bolnikih, ki so že imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem)
- panični napad.

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- zmanjšano število krvnih celic, ki so pomembne pri strjevanju krvi (*trombocitopenija*),
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (*anemija*) ali zmanjšano število belih krvnih celic (*nevtropenija*).

### **Redki neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 1.000 bolnikov**:

- odpoved jeter (znaki lahko vključujejo porumenelost kože in beločnic ali nenavadno temen urin)
- oteklina, včasih obraza ali ust (*angioedem*), ki povzroča oteženo dihanje
- vnetje trebušne slinavke (*pankreatitis*)
- razpad mišičnega tkiva
- samomor (zlasti pri bolnikih, ki so že prej imeli depresijo ali težave z duševnim zdravjem).

→**Takoj obvestite zdravnika**, če imate kakršne koli težave z duševnim zdravjem (glejte tudi druge težave z duševnim zdravjem zgoraj).

Redki neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- povečana vrednost bilirubina (test jetrne funkcije)
- povečana vrednost encima, imenovanega *amilaza*.

### **Zelo redki neželeni učinki**

Ti se lahko pojavijo pri **največ 1 od 10.000 bolnikov**:

- laktacidoza (čezmerno kopičenje mlečne kisline v krvi),
- odrevenelost, občutek mravljinčenja v koži
- občutek šibkosti v udih

Zelo redki neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v preiskavah krvi, so:

- nesposobnost kostnega mozga proizvajati nove rdeče krvne celice (*čista eritrocitna aplazija celic*).

## Drugi možni neželeni učinki

Bolnikom, ki jemljejo kombinirano terapijo za zdravljenje okužbe s HIV, se lahko pojavijo drugi neželeni učinki.

## Simptomi okužbe in vnetja

Osebe z napredovalo okužbo s HIV ali AIDS imajo oslabiljen imunski sistem in večjo verjetnost, da se pri njih razvije resnejša okužba (oportunistične okužbe). Takšne okužbe lahko potekajo »tiho« in jih oslabiljeni imunski sistem pred začetkom zdravljenja ne zazna. Ko se začne zdravljenje, se imunski sistem okrepi, tako da se telo začne boriti proti okužbam, kar lahko privede do simptomov okužbe ali vnetja. Simptomi običajno vključujejo zvišano telesno temperaturo in še katerega od naslednjih:

- glavobol
- bolečine v trebuhu
- oteženo dihanje.

V redkih primerih, ko se imunski sistem okrepi, lahko ta napade tudi zdrava telesna tkiva (*avtoimune bolezni*). Simptomi avtoimunih bolezni se lahko pojavijo več mesecev po tem, ko ste začeli jemati zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Simptomi lahko vključujejo:

- palpitacije (hiter ali nepravilen srčni utrip) ali tremor
- hiperaktivnost (pretiran nemir in gibanje)
- oslabelost, ki se začne v rokah in stopalih in se širi navzgor proti trupu.

Če se pri vas pojavijo simptomi okužbe in vnetja ali če opazite katerega od zgoraj naštetih simptomov:

→ **Takoj obvestite zdravnika.** Brez zdravnikovega nasveta ne jemljite drugih zdravil za zdravljenje okužbe.

## Bolečine v sklepih, otrplost in težave s kostmi

Pri nekaterih osebah, ki jemljejo kombinacijo zdravil za HIV, se lahko pojavi bolezen, imenovana *osteonekroza*. Pri tej bolezni so deli kostnega tkiva trajno poškodovani zaradi zmanjšane prekrvavitve kosti. Verjetnost za pojav te bolezni je večja pri posameznikih:

- ki jemljejo kombinirano terapijo dalj časa,
- ki obenem jemljejo protivnetna zdravila, imenovana kortikosteroidi,
- ki pijejo alkohol,
- ki imajo zelo oslabiljen imunski sistem,
- ki imajo prekomerno telesno maso.

**Znaki osteonekroze so:**

- okorelost sklepov
- trganje in bolečine v sklepih (posebej v kolku, kolenu ali rami)
- oteženo gibanje.

Če opazite katerega od teh simptomov:

→ **se posvetujte z zdravnikom.**

## Učinki na telesno maso ter koncentracijo lipidov in glukoze v krvi

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter poveča koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je deloma povezano s povrnjenim zdravjem in načinom življenja, včasih pa s samimi zdravili za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Zdravnik vas bo testiral glede teh sprememb.

## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila

## 5. Shranjevanje zdravila Dovato

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in platenki ali na pretisnih omotih poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje tega zdravila ni posebnih navodil.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Dovato

- Učinkovini sta dolutegravir in lamivudin. Ena tableta vsebuje 50 mg dolutegravirja (v obliki natrijeve soli) in 300 mg lamivudina.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat, manitol (E421), povidon (K29/32), natrijev stearilfumarat, hipromeloza (E464), makrogol, titanov dioksid (E171).

### Izgled zdravila Dovato in vsebina pakiranja

Dovato filmsko obložene tablete so ovalne, bikonveksne, bele tablete z vtisnjeno oznako 'SV 137' na eni strani.

Filmsko obložene tablete so na voljo v platenkah, zaprtih z za otroke varno zaporko, ali v za otroke varnih pretisnih omotih.

Platenka

Ena platenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet.

Na voljo je tudi skupno pakiranje, ki vsebuje 90 filmsko obloženih tablet (3 platenke po 30 filmsko obloženih tablet).

Pretisni omot

Eno pakiranje s pretisnimi omoti vsebuje 30 filmsko obloženih tablet in je sestavljeno iz 4 pretisnih omotov s po 7 filmsko obloženimi tabletami ter 1 pretisnega omota z 2 filmsko obloženima tabletama.

Na voljo so tudi skupna pakiranja, ki vsebujejo 90 filmsko obloženih tablet (3 pakiranja s pretisnimi omoti po 30 filmsko obloženih tablet).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Proizvajalec

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



Burgos  
Španija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

ViiV Healthcare BV  
Тел.: + 359 80018205

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 372 8002640

**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

**Lietuva**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 370 80000334

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

ViiV Healthcare BV  
Tel.: + 36 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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

ViiV Healthcare BV  
Τηλ: + 357 80070017

**Latvija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 371 80205045

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**Slovenská republika**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 421 800500589

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {mesec LLLL}.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.