

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekana (tabletki).

Owalne, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o wymiarach około 18,5 x 9,5 mm, z wytłoczonym napisem „SV 137” na jednej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt Dovato jest wskazany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, bez rozpoznanej lub podejrzewanej oporności na jakiegokolwiek leki z grupy inhibitorów integrazy lub lamiwudynę (patrz punkt 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Produkt Dovato powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV.

#### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg).*

Zalecana dawka produktu Dovato u dorosłych i młodzieży to jedna tabletki 50 mg/300 mg raz na dobę.

#### *Dostosowanie dawki*

Jeśli ze względu na interakcje z innymi lekami (np. ryfampicyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem, dziurawcem zwyczajnym, etrawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną lub typranawirem w skojarzeniu z rytonawirem, patrz punkty 4.4 i 4.5) wskazane jest dostosowanie dawki, dostępny jest produkt zawierający sam dolutegrawir. W tych przypadkach lekarz powinien odnieść się do właściwej Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającego dolutegrawir.

#### *Pominięcie dawki*

W razie pominięcia dawki produktu Dovato, pacjent powinien możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, chyba że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku.

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Dovato u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności nerek*

Produkt Dovato nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (patrz punkt 5.2). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Jednakże, ekspozycja na lamiwudynę jest znacząco zwiększona u pacjentów z klirensiem kreatyniny <50 ml/min (patrz punkt 4.4).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha); z tego względu należy zachować ostrożność stosując produkt Dovato u tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dovato u dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 40 kg. Brak dostępnych danych.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Dovato można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego (patrz punkt 5.2).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami białek transportujących kationy organiczne (OCT) 2, w tym między innymi z famprydyną (zwaną również dalfamprydyną, patrz punkt 4.5).

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Reakcje nadwrażliwości

Po zastosowaniu dolutegrawiru obserwowano reakcje nadwrażliwości, które charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi, a czasem zaburzeniami narządowymi, w tym ciężkimi reakcjami dotyczącymi wątroby. Należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu Dovato i innych podejrzewanych produktów leczniczych, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości (w tym między innymi ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszy zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, gorączka, złe ogólne samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy). Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny. Opóźnienie zaprzestania leczenia produktem Dovato lub innymi podejrzewanymi substancjami czynnymi po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości może powodować wystąpienie reakcji alergicznej zagrażającej życiu.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów i masa ciała zmieniają się w następstwie leczenia. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy

we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

### Choroby wątroby

U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów.

Produkt Dovato zawiera lamiwudynę, która wykazuje aktywność przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Dolutegrawir nie wykazuje takiej aktywności. Lamiwudyna w monoterapii zazwyczaj nie jest uznawana za odpowiednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B ze względu na wysokie ryzyko rozwoju oporności wirusa zapalenia wątroby typu B. Jeśli produkt Dovato stosuje się u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B, na ogół konieczne jest dodatkowe leczenie przeciwwirusowe. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia.

Jeśli leczenie produktem Dovato u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może spowodować nagłe zaostrenie zapalenia wątroby.

U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości czynnościowe wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia.

### Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: *zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii*, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności rozpoczęcia leczenia. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej; jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

U niektórych pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C po rozpoczęciu leczenia dolutegrawirem obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań biochemicznych wątroby, odpowiadające zespołowi reaktywacji immunologicznej. U pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C zaleca się monitorowanie wyników badań biochemicznych wątroby (patrz „Choroby wątroby” wyżej w tym punkcie, a także punkt 4.8.).

### Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego

Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV,

narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie aktywności lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśni, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznannej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do zmiany obecnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania leczenia przeciwwirusowego u ciężarnych kobiet w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko.

### Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (w tym związana ze stosowaniem kortykosteroidów, bifosfonianów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu leczeniu CART. Należy zalecić pacjentom, aby zasięgnęły porady lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

### Zakażenia oportunistyczne

Pacjentów należy poinformować, że dolutegrawir, lamiwudyna lub jakiegokolwiek inne leki przeciwwirusowe nie eliminują zakażenia HIV oraz że nadal mogą u nich rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV.

### Podawanie u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, przyjmujących produkt Dovato, może wystąpić od 1,6 do 3,3-krotnie zwiększona ekspozycja (AUC) na lamiwudynę w porównaniu do pacjentów z klirensiem kreatyniny  $\geq 50$  ml/min. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa, pochodzących z randomizowanych, kontrolowanych badań porównujących stosowanie produktu Dovato i jego poszczególnych składników oddzielnie u pacjentów z klirensiem kreatyniny od 30 do 49 ml/min, u których dostosowano dawkę lamiwudyny. Podczas pierwotnych badań rejestracyjnych lamiwudyny skojarzonej z zydowudyną, zwiększona ekspozycja na lamiwudynę była powiązana z większym odsetkiem toksycznego wpływu na krew (neutropenią i niedokrwistością), chociaż przerwanie leczenia spowodowane neutropenią lub niedokrwistością miało miejsce u <1% pacjentów. Mogą wystąpić inne działania niepożądane związane z lamiwudyną (takie jak zaburzenia żołądkowo-jelitowe i zaburzenia czynności wątroby).

Pacjentów przyjmujących produkt Dovato, u których klirens kreatyniny utrzymuje się na poziomie 30-49 ml/min, należy monitorować w celu wykrycia działań niepożądanych związanych z lamiwudyną, zwłaszcza toksycznego wpływu na krew. W przypadku wystąpienia bądź nasilenia objawów neutropenii lub niedokrwistości, wskazane jest dostosowanie dawki lamiwudyny, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, co nie jest możliwe przy zastosowaniu produktu Dovato. Należy przerwać stosowanie produktu Dovato i ustalić schemat leczenia opierając się o jego poszczególne składniki.

## Interakcje z innymi produktami leczniczymi

Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę podczas jednoczesnego podawania z ryfampicyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, dziurawcem zwyczajnym, etawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną lub typranawirem w skojarzeniu z rytonawirem (patrz punkt 4.5).

Produktu Dovato nie należy podawać jednocześnie z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy zawierającymi kationy wielowartościowe. Zaleca się, aby leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające kationy wielowartościowe przyjmować 2 godziny po zastosowaniu lub 6 godzin przed zastosowaniem produktu Dovato (patrz punkt 4.5).

Produkt Dovato i suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą być stosowane w tym samym czasie, jeśli przyjmuje się je podczas posiłku. Jeśli produkt Dovato stosowany jest na czczo, zaleca się, aby suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez przyjmować 2 godziny po zastosowaniu lub 6 godzin przed zastosowaniem produktu Dovato (patrz punkt 4.5).

Dolutegrawir zwiększa stężenie metforminy. W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania lub zaprzestawania jednoczesnego podawania metforminy z produktem Dovato (patrz punkt 4.5). Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego istotne jest kontrolowanie czynności nerek podczas leczenia skojarzonego z produktem Dovato. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (stopień 3a, klirens kreatyniny 45-59 ml/min) i zalecana jest ostrożność. Należy dokładnie rozważyć zmniejszenie dawki metforminy.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Dovato z kładrybiną (patrz punkt 4.5).

Produktu Dovato nie należy stosować w skojarzeniu z jakimkolwiek innym produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir, lamiwudynę lub emtrycytabinę, z wyjątkiem sytuacji, gdy konieczne jest dostosowanie dawki dolutegrawiru z uwagi na interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z zastosowaniem produktu Dovato. Produkt Dovato zawiera dolutegrawir i lamiwudynę, dlatego dotyczą go wszystkie interakcje zidentyfikowane dla tych substancji czynnych. Nie przewiduje się wystąpienia klinicznie istotnych interakcji pomiędzy dolutegrawirem a lamiwudyną.

#### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę dolutegrawiru i lamiwudyny

Dolutegrawir jest eliminowany głównie przez metabolizm z udziałem urydynodifosfoglukuronozylotransferazy (UGT)1A1. Dolutegrawir jest także substratem UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, glikoproteiny P (P-gp) i białka oporności lekowej raka piersi (BCRP). Jednoczesne stosowanie produktu Dovato z innymi produktami leczniczymi hamującymi UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 i (lub) P-gp może zatem zwiększać stężenie dolutegrawiru w osoczu. Produkty lecznicze indukujące aktywność tych enzymów lub białek transportujących mogą zmniejszać stężenie dolutegrawiru w osoczu i osłabiać jego działanie terapeutyczne.

Wchłanianie dolutegrawiru zmniejsza się po zastosowaniu niektórych produktów leczniczych zmniejszających kwasność soku żołądkowego i suplementów, zawierających kationy metali (patrz Tabela 1).

Lamiwudyna jest usuwana przez nerki. Aktywne wydzielanie lamiwudyny w nerkach do moczu odbywa się przy udziale OCT2 oraz nośników usuwania wielu leków i toksyn (MATE1 i MATE2-K). Wykazano, że trimetoprym (inhibitor tych nośników leków) zwiększa stężenie lamiwudyny w osoczu;

zwiększenie stężenia nie było jednak klinicznie istotne (patrz Tabela 1). Dolutegrawir jest inhibitorem OCT2 i MATE1, jednak w analizie typu *cross-study* wykazano, że stężenia lamiwudyny były podobne niezależnie od jednoczesnego przyjmowania lub nieprzyjmowania dolutegrawiru, co wskazuje na to, że dolutegrawir nie ma wpływu na narażenie na lamiwudynę w warunkach *in vivo*. Lamiwudyna jest również substratem transportera wychwytu wątrobowego OCT1. Ponieważ eliminacja wątrobowa odgrywa niewielką rolę w klirensie lamiwudyny, jest mało prawdopodobne, aby interakcje leków będące wynikiem hamowania OCT1 miały znaczenie kliniczne.

Mimo że lamiwudyna jest w warunkach *in vitro* substratami BCRP i P-gp, to biorąc pod uwagę jej dużą całkowitą biodostępność (patrz punkt 5.2), jest mało prawdopodobne, aby inhibitory tych transporterów pompy lekowej wykazywały klinicznie istotny wpływ na stężenia lamiwudyny.

#### Wpływ dolutegrawiru i lamiwudyny na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

W warunkach *in vivo* dolutegrawir nie miał wpływu na midazolam, będący czułym substratem CYP3A4. Na podstawie danych *in vivo* i (lub) *in vitro* nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami jakiegokolwiek istotnego enzymu lub białka transportującego, takiego jak CYP3A4, CYP2C9 i P-gp (więcej informacji, patrz punkt 5.2).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamował nerkowe białka transportujące OCT2 i MATE-1. W warunkach *in vivo* u pacjentów obserwowano zmniejszenie klirensu kreatyniny o 10–14% (frakcja wydzielnicza jest zależna od transportu przez OCT2 i MATE-1). W warunkach *in vivo* dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie zależy od OCT2 i (lub) MATE-1 (np. famprydyny [zwanej także dalfamprydyną], metforminy) (patrz Tabela 1 i punkt 4.3).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir hamował białka transportujące aniony organiczne (OAT)1 i OAT3 odpowiedzialne za wchłanianie zwrotne w nerkach. Ze względu na brak w warunkach *in vivo* wpływu na farmakokinetykę tenofowiru, który jest substratem OAT, hamowanie OAT1 w warunkach *in vivo* jest mało prawdopodobne. Nie badano hamowania OAT3 w warunkach *in vivo*. Dolutegrawir może zwiększać stężenia w osoczu produktów leczniczych, których wydalanie zależy od OAT3.

W warunkach *in vitro* lamiwudyna była inhibitorem OCT1 i OCT2; skutki kliniczne są nieznane.

W Tabeli 1 przedstawiono potwierdzone i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi oraz innymi produktami leczniczymi.

#### Tabela interakcji

W Tabeli 1 wymieniono interakcje między dolutegrawirem, lamiwudyną i podawanymi jednocześnie produktami leczniczymi (zwiększenie stężenia oznaczono jako „↑”, zmniejszenie stężenia jako „↓”, stężenie bez zmiany jako „↔”, pole pod krzywą stężenia w czasie jako „AUC”, maksymalne zaobserwowane stężenie jako „C<sub>max</sub>”, stężenie na końcu przerwy między dawkami jako „C<sub>τ</sub>”). Tabeli tej nie należy uznawać za wyczerpującą, lecz jest ona reprezentatywna dla badanych grup leków.

**Tabela 1: Interakcje pomiędzy lekami**

Produkty lecznicze według zastosowania terapeutycznego	Interakcja Średnia geometryczna zmian (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego stosowania
<b>Przeciwwirusowe produkty lecznicze</b>		
<i>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy</i>		
Etrawiryna bez wzmocnionych inhibitorów proteazy/ dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>τ</sub> ↓ 88%  Etrawiryna ↔	Etrawiryna bez wzmocnionych inhibitorów proteazy powodowała zmniejszenie stężenia dolutegrawiru w osoczu. Zalecana dawka dolutegrawiru u pacjentów przyjmujących etrawirynę bez wzmocnionych inhibitorów proteazy

	(indukcja enzymów UGT1A1 i CYP3A)	wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Dovato jest produktem złożonym o ustalonym składzie, dlatego dodatkową dawkę 50 mg dolutegrawiru należy podawać około 12 godzin po przyjęciu produktu Dovato, przez okres stosowania etrawiryny bez wzmocnionych inhibitorów proteazy (w celu umożliwienia dostosowania dawki dostępny jest produkt zawierający sam dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
Lopinawir + rytonawir + etrawiryna/dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C <sub>τ</sub> ↑ 28%  Lopinawir ↔ Rytonawir ↔ Etrawiryna ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Darunawir + rytonawir + etrawiryna/dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C <sub>τ</sub> ↓ 36%  Darunawir ↔ Rytonawir ↔ Etrawiryna ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Efawirenz/dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C <sub>τ</sub> ↓ 75%  Efawirenz ↔ (historyczne grupy kontrolne) (indukcja enzymów UGT1A1 i CYP3A)	Zalecana dawka dolutegrawiru podczas skojarzonego stosowania z efawirenzem wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Dovato jest produktem złożonym o ustalonym składzie, dlatego dodatkową dawkę 50 mg dolutegrawiru należy podawać około 12 godzin po przyjęciu produktu Dovato, przez okres skojarzonego stosowania z efawirenzem (w celu umożliwienia dostosowania dawki dostępny jest produkt zawierający sam dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
Newirapina/dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ (Nie badano, spodziewane jest podobne zmniejszenie ekspozycji, jak obserwowano po zastosowaniu z efawirenzem, ze względu na indukcję)	Zalecana dawka dolutegrawiru podczas skojarzonego stosowania z newirapiną wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Dovato jest produktem złożonym o ustalonym składzie, dlatego dodatkową dawkę 50 mg dolutegrawiru należy podawać około 12 godzin po przyjęciu produktu Dovato, przez okres skojarzonego stosowania z newirapiną (w celu umożliwienia dostosowania dawki dostępny jest produkt zawierający sam dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
Rylpiwiryna/dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>τ</sub> ↑ 22% Rylpiwiryna ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.



<i>Nukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</i>		
Dizoproksyl tenofowir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>τ</sub> ↓ 8% Tenofowir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki podczas skojarzonego stosowania produktu Dovato z tenofowirem, dydanozyną, stawudyną lub zydowudyną.
Emtrycytabina, dydanozyna, stawudyna, alafenamid tenofowiru, zydowudyna	Nie badano interakcji	Nie zaleca się stosowania produktu Dovato w skojarzeniu z produktami zawierającymi emtrycytabinę, ponieważ zarówno lamiwudyna (składnik produktu Dovato), jak i emtrycytabina są analogami cytydyny (tj. istnieje ryzyko interakcji wewnątrzkomórkowych), patrz punkt 4.4.
<i>Inhibitory proteazy</i>		
Atazanawir/dolutegrawir	Dolutegrawir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>τ</sub> ↑ 180%  Atazanawir ↔ (historyczne grupy kontrolne) (hamowanie enzymów UGT1A1 i CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Atazanawir + rytonawir/dolutegrawir	Dolutegrawir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121%  Atazanawir ↔ Rytonawir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Typranawir + rytonawir/Dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76%  Typranawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja enzymów UGT1A1 i CYP3A)	Zalecana dawka dolutegrawiru podczas skojarzonego stosowania z typranawirem i rytonawirem wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Dovato jest produktem złożonym o ustalonym składzie, dlatego dodatkową dawkę 50 mg dolutegrawiru należy podawać około 12 godzin po przyjęciu produktu Dovato, przez okres skojarzonego stosowania z typranawirem i rytonawirem (w celu umożliwienia dostosowania dawki dostępny jest produkt zawierający sam dolutegrawir patrz punkt 4.2).
Fosamprenawir + rytonawir/Dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49%  Fosamprenawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja enzymów UGT1A1 i CYP3A)	Fosamprenawir i rytonawir zmniejszają stężenia dolutegrawiru, ale na podstawie ograniczonych danych nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności w badaniach fazy III. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.

Lopinawir + rytonawir/ Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%  Lopinawir ↔ Rytonawir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Darunawir + rytonawir/ Dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  Darunawir ↔ Rytonawir ↔ (indukcja enzymów UGT1A1 i CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Inne leki przeciwwirusowe</b>		
Daklataswir/Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Daklataswir ↔	Daklataswir nie zmieniał stężenia dolutegrawiru w osoczu w stopniu istotnym klinicznie. Dolutegrawir nie zmieniał stężenia daklataswiru w osoczu. Nie jest konieczne dostosowanie dawki.
Ledipaswir/Sofosbuwir/ Lamiwudyna (z abakawirem)	Lamiwudyna ↔ Ledipaswir ↔ Sofosbuwir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Sofosbuwir/ Welpataswir/Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ Sofosbuwir ↔ Welpataswir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Rybawiryna	Nie badano interakcji.  Interakcja istotna klinicznie mało prawdopodobna.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Leki przeciwzakazne</b>		
Trimetoprym/sulfametoksazol (kotrimoksazol)/lamiwudyna (160 mg/800 mg raz na dobę przez 5 dni/300 mg w pojedynczej dawce)	Lamiwudyna: AUC ↑ 43% C <sub>max</sub> ↑ 7%  Trimetoprym: AUC ↔  Sulfametoksazol: AUC ↔  (hamowanie białek transportujących kationy organiczne)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Leki przeciwprątkowe</b>		
Ryfampicyna/Dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C <sub>τ</sub> ↓ 72% (indukcja enzymów UGT1A1 i CYP3A)	Zalecana dawka dolutegrawiru podczas skojarzonego stosowania z ryfampicyną wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Dovato jest produktem złożonym o ustalonym składzie, dlatego dodatkową dawkę 50 mg dolutegrawiru należy podawać około

		12 godzin po przyjęciu produktu Dovato, przez okres skojarzonego stosowania z ryfampicyną (w celu umożliwienia dostosowania dawki dostępny jest produkt zawierający sam dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
Ryfabutyna/Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↓ 5% C <sub>max</sub> ↑ 16% C <sub>τ</sub> ↓ 30% (indukcja enzymów UGT1A1 i CYP3A)	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Leki przeciwdrgawkowe</b>		
Karbamazepina/Dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Zalecana dawka dolutegrawiru podczas skojarzonego stosowania z wymienionymi induktorami metabolizmu wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Dovato jest produktem złożonym o ustalonym składzie, dlatego dodatkową dawkę 50 mg dolutegrawiru należy podawać około 12 godzin po przyjęciu produktu Dovato, przez okres skojarzonego stosowania z wymienionymi induktorami metabolizmu (w celu umożliwienia dostosowania dawki dostępny jest produkt zawierający sam dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
Fenobarbital/dolutegrawir Fenytoina/dolutegrawir Okскарbazepina/dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ (Nie badano, przewidywane zmniejszenie stężenia z powodu indukcji enzymów UGT1A1 i CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny)	
<b>Leki przeciwhistaminowe (antagoniści receptora histaminowego H<sub>2</sub>)</b>		
Ranitydyna	Nie badano interakcji.  Interakcja istotna klinicznie mało prawdopodobna.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
Cymetydyna	Nie badano interakcji.  Interakcja istotna klinicznie mało prawdopodobna.	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<b>Leki cytotoksyczne</b>		
Kladrybina/lamiwudyna	Nie badano interakcji.  W warunkach <i>in vitro</i> lamiwudyna hamuje wewnątrzkomórkową fosforylację kladrybiny, co prowadzi do ryzyka utraty skuteczności kladrybiny podczas jednoczesnego podawania tych leków w warunkach klinicznych. Wyniki niektórych badań klinicznych również	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Dovato z kladrybiną (patrz punkt 4.4).

	wskazują na możliwą interakcję między lamiwudyną i kladrybiną.	
<b>Różne</b>		
<i>Sorbitol</i>		
Roztwór sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamiwudyna	Pojedyncza dawka 300 mg lamiwudyny w postaci roztworu doustnego  Lamiwudyna:  AUC ↓ 14%; 32%; 36%  C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%, 55%.	Jeśli to możliwe, należy unikać długotrwałego skojarzonego stosowania produktu Dovato z produktami leczniczymi zawierającymi sorbitol lub inne osmotycznie działające poliole lub alkohole cukrowe (np. ksylitol, mannitol, laktytol, maltytol). Należy rozważyć częstsze oznaczanie miana HIV-1, w sytuacjach, gdy nie można uniknąć długotrwałego podawania skojarzonego.
<i>Leki blokujące kanały potasowe</i>		
Famprydyna (zwana także dalfamprydyną)/dolutegrawir	Famprydyna ↑	Jednoczesne stosowanie z dolutegrawirem może wywoływać drgawki spowodowane zwiększeniem stężenia famprydyny w osoczu wynikającym z hamowania OCT2; jednoczesne stosowanie nie było badane. Stosowanie famprydyny jednocześnie z produktem Dovato jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
<i>Leki zobojętniające sok żołądkowy i suplementy</i>		
Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez lub glin/dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	Leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające magnez lub glin należy przyjmować w dużym odstępie czasu od podania produktu Dovato (co najmniej 2 godziny później lub 6 godzin wcześniej).
Suplementy wapnia/dolutegrawir (podanie na czczo)	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39% (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	- Suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą być stosowane w tym samym czasie, co produkt Dovato, jeśli przyjmuje się je podczas posiłku. - Jeśli produkt Dovato stosowany jest na czczo, suplementy takie należy przyjmować co najmniej 2 godziny po
Suplementy żelaza/dolutegrawir (podanie na czczo)	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 54%	

	$C_{max}$ ↓ 57% $C_{24}$ ↓ 56% (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	przyjęciu lub 6 godzin przed przyjęciem produktu Dovato.  Opisane zmniejszenia ekspozycji na dolutegrawir obserwowane były podczas przyjmowania dolutegrawiru i wymienionych suplementów na czczo. Po posiłku, zmiany ekspozycji po podaniu razem z suplementami wapnia lub żelaza uległy modyfikacji pod wpływem pokarmu, skutkując uzyskaniem wartości ekspozycji podobne do tych obserwowanych po podaniu dolutegrawiru na czczo.
Preparaty wielowitaminowe (zawierające wapń, żelazo i magnez)/dolutegrawir (podanie na czczo)	Dolutegrawir ↓ AUC ↓ 33% $C_{max}$ ↓ 35% $C_{24}$ ↓ 32% (Wiązanie w postaci kompleksów z jonami wielowartościowymi)	
<i>Inhibitory pompy protonowej</i>		
Omeprazol	Dolutegrawir ↔	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<i>Kortykosteroidy</i>		
Prednizon/Dolutegrawir	Dolutegrawir ↔ AUC ↑ 11% $C_{max}$ ↑ 6% $C_t$ ↑ 17%	Nie jest wymagane dostosowanie dawki.
<i>Leki przeciwcukrzycowe</i>		
Metformina/dolutegrawir	Metformina ↑ Dolutegrawir ↔ Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg raz na dobę: Metformina AUC ↑ 79% $C_{max}$ ↑ 66% Podczas jednoczesnego stosowania z dolutegrawirem w dawce 50 mg dwa razy na dobę: Metformina AUC ↑ 145% $C_{max}$ ↑ 111%	W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania i zaprzestawania jednoczesnego stosowania metforminy z produktem Dovato. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas jednoczesnego stosowania z produktem Dovato ze względu na zwiększone ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek wynikające ze zwiększonego stężenia metforminy (patrz punkt 4.4).
<i>Leki ziołowe</i>		
Ziele dziurawca zwyczajnego/dolutegrawir	Dolutegrawir ↓ (Nie badano, przewidywane zmniejszenie stężenia z powodu indukcji enzymów UGT1A1 i CYP3A, spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji podobne do zaobserwowanego po zastosowaniu karbamazepiny)	Zalecana dawka dolutegrawiru podczas skojarzonego stosowania z ziołem dziurawca zwyczajnego wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Dovato jest produktem złożonym o ustalonym składzie, dlatego dodatkową dawkę 50 mg dolutegrawiru należy podawać około 12 godzin po przyjęciu produktu Dovato, przez okres skojarzonego stosowania z ziołem dziurawca zwyczajnego (w celu umożliwienia dostosowania dawki dostępny jest produkt zawierający sam dolutegrawir, patrz punkt 4.2).
<i>Doustne środki antykoncepcyjne</i>		
Etynyloestradiol (EE) i norgestromin (NGMN)	Wpływ dolutegrawiru: EE ↔	Dolutegrawir nie ma farmakodynamicznego wpływu na

/dolutegrawir	AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1%  Wpływ dolutegrawiru: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11%	hormon luteinizujący (LH), folikulotropinę (FSH) i progesteron. Nie jest konieczne modyfikowanie dawek doustnych środków antykoncepcyjnych podczas ich jednoczesnego podawania z produktem Dovato.
---------------	---	---

### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u osób dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku wad cewy nerwowej związanym ze stosowaniem dolutegrawiru (składnika produktu Dovato, patrz niżej) i rozważyć zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji.

Jeśli kobieta planuje ciążę, należy omówić z nią korzyści i ryzyka wynikające z dalszego leczenia produktem Dovato.

### Ciąża

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dwulekowego schematu leczenia w okresie ciąży.

Doświadczenie uzyskane w przeprowadzonym w Botswanie badaniu obserwacyjnym przebiegu ciąż u ludzi wskazuje na niewielkie zwiększenie częstości występowania wad cewy nerwowej; 7 przypadków na 3 591 urodzeń (0,19%; 95% CI 0,09%; 0,40%) u matek stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia zawierający dolutegrawir w porównaniu do 21 przypadków na 19 361 urodzeń (0,11%; 95% CI 0,07%; 0,17%) u kobiet stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia niezawierający dolutegrawiru.

Częstość występowania wad cewy nerwowej w ogólnej populacji wynosi od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń (0,05-0,1%). Większość wad cewy nerwowej pojawia się w ciągu pierwszych 4 tygodni rozwoju zarodkowego od momentu poczęcia (około 6 tygodni po ostatniej menstruacji). Jeśli ciąża zostanie potwierdzona w pierwszym trymestrze u pacjentki stosującej produkt Dovato, należy omówić z nią korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia produktem Dovato w porównaniu ze zmianą na inny schemat leczenia przeciwretrowirusowego, biorąc pod uwagę wiek ciążowy i krytyczny okres rozwoju wad cewy nerwowej.

Analiza danych zebranych w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) nie wskazuje na zwiększenie ryzyka ciężkich wad wrodzonych u dzieci ponad 600 kobiet stosujących dolutegrawir w okresie ciąży, jednak dane te nie są obecnie wystarczające, aby ocenić ryzyko wad cewy nerwowej.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu dolutegrawiru na reprodukcję u zwierząt nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój, w tym wad cewy nerwowej (patrz punkt 5.3).

Ponad 1000 przypadków narażenia na działanie dolutegrawiru w drugim i trzecim trymestrze ciąży wskazuje na brak dowodów na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płód/norododka. Produkt Dovato można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu.

Dolutegrawir przenika przez łożysko u ludzi. U kobiet w ciąży zakażonych wirusem HIV, mediana stężenia dolutegrawiru w pępowinie była około 1,3 razy większa w porównaniu ze stężeniem w osoczu krwi obwodowej matki.

Nie ma wystarczających informacji dotyczących wpływu dolutegrawiru na organizm noworodków.

Duża ilość danych dotyczących zastosowania lamiwudyny u kobiet w okresie ciąży (ponad 5 200 wyników uzyskanych w pierwszym trymestrze) wskazuje na brak działania toksycznego powodującego występowanie wad rozwojowych.

Badania na zwierzętach wykazały, że lamiwudyna może hamować replikację DNA komórkowego (patrz punkt 5.3). Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane.

#### *Zaburzenia mitochondrialne*

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego zakażenia HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt 4.4).

#### Karmienie piersią

Dolutegrawir przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach (wykazano, że mediana stężenia dolutegrawiru w mleku ludzkim w stosunku do stężenia w osoczu matki wynosi 0,033). Dane dotyczące wpływu dolutegrawiru na noworodki i niemowlęta są niewystarczające.

Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy.

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

#### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu dolutegrawiru lub lamiwudyny na płodność u mężczyzn i kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na wpływ dolutegrawiru lub lamiwudyny na płodność samców i samic (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Dovato nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o tym, że podczas leczenia dolutegrawirem zgłaszano występowanie zawrotów głowy i senności. Podczas podejmowania decyzji o prowadzeniu pojazdów lub obsługiwaniu maszyn należy brać pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz profil działań niepożądanych produktu Dovato.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (3%), biegunka (2%), nudności (2%) i bezsenność (2%).

Najcięższym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas leczenia dolutegrawirem była reakcja nadwrażliwości, która obejmowała wysypkę i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym i zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu są wymienione w Tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 2: Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych produktu Dovato na podstawie badania klinicznego i doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu produktu Dovato lub jego poszczególnych składników**

Kategoria częstości	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Niezbyt często:	neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość
Bardzo rzadko:	wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Niezbyt często:	nadwrażliwość (patrz punkt 4.4), zespół reaktywacji immunologicznej (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Bardzo rzadko:	kwasicza mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Często:	depresja, lęk, bezsenność, niezwykle sny
Niezbyt często:	myśli samobójcze*, próby samobójcze*, napady paniki  *w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie.
Rzadko	Samobójstwo*  *w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie.
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	ból głowy
Często:	zawroty głowy, senność
Bardzo rzadko:	neuropatia obwodowa, parestezje
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	nudności, biegunka
Często:	wymioty, wzdęcia, ból brzucha / dyskomfort w jamie brzusznej
Rzadko:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Często:	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Niezbyt często:	zapalenie wątroby
Rzadko:	ostra niewydolność wątroby <sup>1</sup> , zwiększenie stężenia bilirubiny <sup>2</sup>
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	wysypka, świąd, łysienie
Rzadko:	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Często:	ból stawów, zaburzenia mięśni (w tym ból mięśni)
Rzadko:	Rabdomioliza
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Często:	Zmęczenie
<i>Badania diagnostyczne:</i>	



Często:	zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej (CPK), zwiększenie masy ciała
Rzadko:	zwiększona aktywność amylazy
<sup>1</sup> To działanie niepożądane zidentyfikowano po wprowadzeniu do obrotu dolutegawiru podczas obserwacji jego zastosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi. Częstość występowania „rzadko” oszacowano na podstawie doniesień po wprowadzeniu do obrotu. <sup>2</sup> Równocześnie ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz.	

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zmiany w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych*

Zastosowanie dolutegawiru związane było ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy w pierwszym tygodniu leczenia, jeśli był podawany z innymi przeciwwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpiło w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia z zastosowaniem dolutegawiru w skojarzeniu z lamiwudyną i pozostało stabilne przez 48 tygodni leczenia. W połączonych wynikach badań GEMINI średnia zmiana w odniesieniu do wartości początkowej wyniosła 10,3 µmol/l (zakres: -36,3 µmol/l do 55,7 µmol/l) po 48 tygodniach leczenia. Zmiany te związane są z hamującym działaniem dolutegawiru na białka transportujące kreatyninę w kanalikach nerkowych. Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie i nie odzwierciedlają one zmian wskaźnika filtracji kłębuszkowej.

### *Jednocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C*

Do badań fazy III z zastosowaniem dolutegawiru jako oddzielnego składnika mogli być zakwalifikowali pacjenci z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że początkowe wyniki badań czynności wątroby nie przekraczały 5-krotnie górnej granicy normy (GGN). Na ogół profil bezpieczeństwa u pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u pacjentów bez jednocześnie występującego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, chociaż we wszystkich badanych grupach nieprawidłowości w wynikach oznaczeń AspAT i AlAT były większe w podgrupie pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C. U niektórych pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C po rozpoczęciu stosowania dolutegawiru obserwowano zwiększenie wyników badań biochemicznych wątroby, odpowiadające zespołowi reaktywacji immunologicznej; dotyczyło to w szczególności pacjentów, u których przerwano leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (patrz punkt 4.4).

### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwwretrowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### *Martwica kości*

Przypadki martwicy kości odnotowano w szczególności u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

### *Zespół reaktywacji immunologicznej*

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania złożonego leczenia przeciwwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak opisywany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt 4.4).

## Dzieci i młodzież

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących działania produktu Dovato u dzieci i młodzieży. Poszczególne substancje czynne oceniano u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat).

Na podstawie ograniczonych dostępnych danych dotyczących stosowania oddzielnie dolutegrawiru lub lamiwudyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) nie stwierdzono żadnych dodatkowych rodzajów działań niepożądanych oprócz tych, które zaobserwowano w populacji osób dorosłych.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie określono swoistych objawów przedmiotowych i podmiotowych po ostrym przedawkowaniu dolutegrawiru lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymienione jako działania niepożądane.

Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Dovato. W razie przedawkowania, u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, jeśli to konieczne. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, w leczeniu przedawkowania można zastosować hemodializę ciągłą, chociaż nie zostało to zbadane. Ze względu na fakt, że dolutegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł być w znacznym stopniu usuwany za pomocą dializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu zakażeń wirusem HIV, skojarzenia leków. Kod ATC: J05AR25

#### Mechanizm działania

Dolutegrawir hamuje integrazę HIV poprzez wiązanie się z aktywnym miejscem integrazy i blokowanie etapu transferu integracji retrowirusowego kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), który ma zasadnicze znaczenie dla cyklu replikacji wirusa HIV.

Lamiwudyna, za pośrednictwem aktywnego metabolitu, 5'-trójfosforanu (TP) (analog cytydyny), hamuje odwrotną transkryptazę HIV-1 i HIV-2 poprzez włączanie się w postaci monofosforanu do łańcucha DNA wirusa, prowadzące do zablokowania budowy łańcucha. Trójfosforan lamiwudyny wykazuje istotnie mniejsze powinowactwo do polimeraz DNA komórek gospodarza.

#### Działanie farmakodynamiczne

##### *Działanie przeciwwirusowe w hodowli komórkowej*

Wykazano, że dolutegrawir i lamiwudyna hamują replikację laboratoryjnych i wyodrębnionych klinicznie szczepów HIV w wielu rodzajach komórek, w tym w liniach przekształconych limfocytów T, w liniach pochodnych monocytów/makrofagów oraz pierwotnych hodowlach aktywowanych komórek jednojądrzastych krwi obwodowej (PMBC) i monocytów/makrofagów. Stężenie substancji czynnej konieczne do zmniejszenia replikacji wirusowej o 50% (IC<sub>50</sub> – połowa

maksymalnego stężenia hamującego) zmieniało się w zależności od wirusa i rodzaju komórki żywiciela.

Wartość  $IC_{50}$  dla dolutegrawiru u różnych szczepów laboratoryjnych przy użyciu komórek PBMC wynosiła 0,5 nM, a przy użyciu komórek MT-4 wartość ta pozostawała w zakresie 0,7–2 nM. Podobne wartości  $IC_{50}$  obserwowano w przypadku szczepów wyodrębnionych klinicznie, bez większych różnic pomiędzy podtypami; w panelu 24 izolatów HIV-1 o podtypach A, B, C, D, E, F i G oraz grupy O średnia wartość  $IC_{50}$  wynosiła 0,2 nM (zakres 0,02–2,14). Średnia wartość  $IC_{50}$  dla 3 wyodrębnionych szczepów HIV-2 wynosiła 0,18 nM (zakres 0,09–0,61).

Wartości mediany i średniej  $IC_{50}$  lamiwudyny dla szczepów laboratoryjnych HIV-1 wynosiły od 0,007 do 2,3  $\mu$ M. Średnia wartość  $IC_{50}$  lamiwudyny dla szczepów HIV-2 (LAV2 i EHO) wynosiły od 0,16 do 0,51  $\mu$ M. Wartości  $IC_{50}$  lamiwudyny dla podtypów (A-G) HIV-1 wynosiły od 0,001 do 0,170  $\mu$ M, dla grupy O od 0,030 do 0,160  $\mu$ M, a dla izolatów HIV-2 od 0,002 do 0,120  $\mu$ M w komórkach jednojądrzastych krwi obwodowej.

Szczepy HIV-1 (CRF01\_AE, n=12; CRF02\_AG, n=12 i podtyp C lub CRF\_AC, n=13), wyodrębnione od 37 nieleczonych pacjentów z Afryki i z Azji, były wrażliwe na lamiwudynę (krotność zmiany  $IC_{50} < 3,0$ ). Szczepy grupy O wyodrębnione od pacjentów wcześniej nieleczonych przeciwwirusowo, badane na działanie lamiwudyny, były wysoce wrażliwe.

#### *Wpływ surowicy ludzkiej*

W 100% surowicy ludzkiej średniarotność przesunięcia białkowego dla dolutegrawiru wynosiła 75, co dało wartość  $IC_{90}$  skorygowaną dla białka wynoszącą 0,064  $\mu$ g/ml. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych, jak też charakteryzuje się małym stopniem wiązania z białkami osocza (mniej niż 36%).

#### Oporność

Produkt Dovato wskazany jest u pacjentów bez rozpoznanej lub podejrzewanej oporności na jakiegokolwiek leki z grupy inhibitorów integrazy lub lamiwudynę (patrz punkt 4.1). W celu uzyskania informacji dotyczących oporności *in vitro* oraz oporności krzyżowej na inne leki z grup inhibitorów integrazy i NRTI, należy zapoznać się z treścią Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających dolutegrawir i lamiwudynę.

U żadnego z dwunastu pacjentów z grupy otrzymujących dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną ani u żadnego z dziewięciu pacjentów z grupy otrzymujących dolutegrawir w skojarzeniu z produktem złożonym o ustalonym składzie zawierającym dizoproksyl tenofowir i emtrycytabinę, u których do 144. tygodnia badań GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543) spełnione zostały kryteria wyłączenia w wyniku niepowodzenia wirusologicznego, nie stwierdzono związanej z leczeniem oporności na leki z grup inhibitorów integrazy i NRTI.

U nieleczonych wcześniej pacjentów otrzymujących dolutegrawir + 2 leki z grupy NRTI w badaniach klinicznych fazy IIb i fazy III, nie zaobserwowano oporności na leki z grupy inhibitorów integrazy lub na leki z grupy NRTI (n=1118, okres obserwacji 48-96 tygodni).

#### Wpływ na elektrokardiogram

Po zastosowaniu dolutegrawiru w dawkach około trzykrotnie większych od dawki klinicznej nie zaobserwowano istotnego wpływu na odstęp QTc. Nie przeprowadzono podobnego badania z zastosowaniem lamiwudyny.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami przeciwwirusowymi*

Skuteczność kliniczna produktu Dovato poparta jest danymi z 2 identycznych, trwających

148 tygodni, należących do fazy III, randomizowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowych, z zastosowaniem grup równoległych, kontrolowanych badaniach równoważności (*non-inferiority*) GEMINI-1 (204861) i GEMINI-2 (205543). W sumie w badaniach otrzymało leczenie 1433 dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, nieleczonych wcześniej lekami przeciwretrowirusowymi. Do badania włączano pacjentów ze stwierdzonym w badaniu przesiewowym mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym od 1000 kopii/ml do  $\leq 500\,000$  kopii/ml. Pacjentów przydzielono losowo do grupy przyjmującej dwulekowy schemat leczenia obejmujący dolutegrawir w dawce 50 mg w skojarzeniu z lamiwudyną w dawce 300 mg raz na dobę lub do grupy stosującej dolutegrawir w dawce 50 mg w skojarzeniu z dizoproksylem tenofowirem i emtrycytabiną w dawkach odpowiednio 245 mg i 200 mg raz na dobę. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności w każdym z badań GEMINI był odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu wynoszącym  $< 50$  kopii/ml w 48. tygodniu leczenia (algorytm oceny stanu chwilowego „snapshot algorithm” dla populacji ITT-E). Leczenie z zastosowaniem metody podwójnie ślepej próby kontynuowano do 96. tygodnia, a następnie prowadzono w sposób otwarty do 148. tygodnia.

Na początku leczenia, w analizie zbiorczej, mediana wieku pacjentów wynosiła 33 lata, 15% stanowiły kobiety, 69% było rasy białej, 9% było w klasie 3 według CDC (AIDS), 20% miało miano HIV-1 RNA  $> 100\,000$  kopii/ml, a u 8% liczba komórek CD4+ była mniejsza niż 200 komórek na  $\text{mm}^3$ ; cechy te były podobne w obu badaniach i ich podgrupach.

W analizie pierwotnej, w 48. tygodniu badań GEMINI-1 i GEMINI-2 leczenie w grupie przyjmującej dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną było równoważne (*non-inferior*) leczeniu z zastosowaniem dolutegrawiru w skojarzeniu z produktem złożonym o ustalonym składzie zawierającym dizoproksyl tenofowiru i emtrycytabinę. Zostało to poparte analizą zbiorczą, patrz Tabela 3.

**Tabela 3 Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniach GEMINI, w 48. tygodniu (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”)**

	<b>GEMINI-1 i GEMINI-2 dane zbiorcze*</b>	
	<b>DTG + 3TC N=716</b>	<b>DTG + TDF/FTC N=717</b>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml</b>	91%	93%
<b>Różnica między metodami leczenia<sup>†</sup></b> (95% przedziały ufności)	-1.7 (-4.4, 1.1)	
<b>Brak odpowiedzi wirusologicznej</b>	3%	2%
<u>Przyczyny</u>		
Dane w oknie czasowym, gdy miano wirusa wynosiło ≥50 kopii/ml	1%	<1%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	<1%	<1%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn, gdy miano wirusa wynosiło ≥50 kopii/ml	<1%	<1%
Zmiana w leczeniu przeciwretrowirusowym	<1%	<1%
<b>Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni</b>	6%	5%
<u>Przyczyny</u>		
Przerwanie udziału w badaniu/badanego leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu	1%	2%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn	4%	3%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	<1%	0%
<b>Odsetek pacjentów z HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml według współzmiennych początkowych</b>		
	n/N (%)	n/N (%)
<b>Początkowe miano wirusa w osoczu (kopii/ml)</b>		
≤100 000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100 000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
<b>Początkowa liczba CD4+ (komórek/mm<sup>3</sup>)</b>		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
<b>Podtyp HIV-1</b>		
B	424 / 467 (91%)	452 / 488 (93%)
A	84 / 86 (98%)	74 / 78 (95%)
Inny	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95%)
<b>Płeć</b>		
Mężczyźni	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
Kobiety	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
<b>Rasa</b>		
Biała	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
Pochodzenie afroamerykańskie, afrykańskie lub inne	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)

\* Wyniki analizy zbiorczej są zgodne z wynikami uzyskanymi w poszczególnych badaniach, w których osiągnięty został pierwszorzędowy punkt końcowy (różnica odsetków <50 kopii/ml HIV-1 RNA w osoczu w 48. tygodniu z wykorzystaniem algorytmu oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”, dla dolutegrawiru w skojarzeniu z lamiwudyną w porównaniu z dolutegrawirem w skojarzeniu z produktem złożonym o ustalonym składzie zawierającym dizoproksyl tenofowir i emtrycytabinę). Skorygowany odsetek wyniósł -2,6 (95% CI: -6,7; 1,5) dla GEMINI-1 i -0,7 (95% CI: -4,3; 2,9) dla GEMINI-2 z wcześniej określonym marginesem równoważności (*non-inferiority*) wynoszącym 10%.

† na podstawie testu CMH ze stratyfikacją według początkowych czynników stratyfikacyjnych: miano HIV-1 RNA w osoczu (≤100 000 kopii/ml vs >100 000 kopii/ml) i liczba komórek CD4+ (≤200 komórek/mm<sup>3</sup> vs >200 komórek/mm<sup>3</sup>). Analiza zbiorcza również stratyfikowana. Ocena z wykorzystaniem marginesu równoważności (*non-inferiority*) wynoszącego 10%.

N = Liczba pacjentów w każdej z badanych grup

W 96. tygodniu i w 144. tygodniu badań GEMINI, dolna granica 95% przedziału ufności dla skorygowanej różnicy między metodami leczenia pod względem odsetka pacjentów z mianem HIV-1 RNA <50 kopii/ml (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot”) była większa od wynoszącego

-10% marginesu *non-inferiority*, zarówno w odniesieniu do poszczególnych badań, jak i w analizie zbiorczej, patrz Tabela 4.

**Tabela 4 Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniach GEMINI w 96. i 144. tygodniu (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”)**

	Dane zbiorcze GEMINI-1 i GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
	Tydzień 96.		Tydzień 144.	
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml</b>	86%	90%	82%	84%
<b>Różnica między metodami leczenia<sup>†</sup></b> (95% przedziały ufności)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
<b>Brak odpowiedzi wirusologicznej</b>	3%	2%	3%	3%
<u>Przyczyny</u>				
Dane w oknie czasowym, miano wirusa ≥50 kopii/ml	<1%	<1%	<1%	<1%
Przerwanie udziału w badaniu, brak skuteczności	1%	<1%	1%	<1%
Przerwanie udziału w badaniu, inne przyczyny, miano wirusa ≥50 kopii/ml	<1%	<1%	<1%	2%
Zmiana w leczeniu przeciwwretrowirusowym	<1%	<1%	<1%	<1%
<b>Brak danych wirusologicznych w oknie 96 tygodni/144 tygodni</b>	11%	9%	15%	14%
<u>Przyczyny</u>				
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu	3%	3%	4%	4%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn	8%	5%	11%	9%
Przerwanie obserwacji	3%	1%	3%	3%
Wycofanie zgody	3%	2%	4%	3%
Różnice w protokole	1%	1%	2%	1%
Decyzja lekarza	1%	<1%	2%	1%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	0%	<1%	<1%	<1%

\* Wyniki analizy zbiorczej są zgodne z wynikami uzyskanymi w poszczególnych badaniach.

† na podstawie testu CMH ze stratyfikacją według następujących początkowych czynników stratyfikacji: miano HIV-1 RNA w osoczu ( $\leq 100\ 000$  kopii/ml vs  $> 100\ 000$  kopii/ml) i liczba komórek CD4+ ( $\leq 200$  komórek/mm<sup>3</sup> vs  $> 200$  komórek/mm<sup>3</sup>). Analiza zbiorcza była również stratyfikowana. Ocena z wykorzystaniem marginesu *non-inferiority* wynoszącego 10%.

N = Liczba pacjentów w każdej z badanych grup

Do 144. tygodnia badań wartości średniego zwiększenia liczby komórek T CD4+ wyniosły 302 komórki/mm<sup>3</sup> w grupie pacjentów przyjmujących dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną i 300 komórek/mm<sup>3</sup> w grupie pacjentów przyjmujących dolutegrawir w skojarzeniu z tenofowirem i emtrycytabiną.

#### *Pacjenci z supresją wirusologiczną*

Skuteczność leczenia z zastosowaniem dolutegrawiru w skojarzeniu z lamiwudyną u pacjentów z supresją wirusologiczną potwierdzają dane z randomizowanego, otwartego badania (TANGO [204862]). W badaniu wzięło udział łącznie 741 dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1, bez jakichkolwiek dowodów potwierdzających oporność na leki z grup NRTI lub inhibitorów integrazy (INSTI), którzy otrzymywali wcześniej stały schemat leczenia przeciwwretrowirusowego oparty na alafenamidzie tenofowiru (ang. tenofovir alafenamide based regimen, TBR). Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt złożony o ustalonym składzie zawierający dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną oraz do grupy kontynuującej leczenie TBR

przez okres do 200 tygodni. Randomizację stratyfikowano według grupy leków, z której pochodził kluczowy składnik schematu przeciwtretowirusowego stosowanego na początku leczenia (inhibitor proteazy, ang. protease inhibitor [PI], INSTI lub nienukleozydowy inhibitor odwrotnej transkryptazy, ang. non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI]). Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu  $\geq 50$  kopii/ml (brak odpowiedzi wirusologicznej) według kategorii zgodnych z procedurą snapshot FDA w tygodniu 48. (wyniki skorygowane według zmiennej stratyfikacyjnej użytej przy randomizacji do badania).

Na początku leczenia mediana wieku pacjentów wynosiła 39 lat, 8% stanowiły kobiety i 21% było rasy innej niż biała, 5% było w klasie C według CDC (AIDS) i 98% miało liczbę komórek CD4+  $\geq 200$  komórek/mm<sup>3</sup>; cechy te były podobne w podgrupach badania. Pacjenci otrzymywali leczenie przeciwtretowirusowe (ang. antiretroviral treatment, ART) przez około 3 lata przed dniem 1. Na początku leczenia około 80% otrzymywało TBR oparty na INSTI (głównie elwitegrawir w skojarzeniu z kobicystatem).

W pierwotnej analizie obejmującej dane z 48 tygodni badania dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną nie był gorszy (*non-inferior*) niż TBR; u <1% pacjentów w obu podgrupach badania stwierdzono niepowodzenie wirusologiczne (miano HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopii/ml) (Tabela 5).

**Tabela 5 Wyniki wirusologiczne randomizowanego leczenia w badaniu TANGO w 48. tygodniu (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot algorithm”)**

	<b>DTG/3TC N=369</b>	<b>TBR N=372</b>
<b>HIV-1 RNA &lt;50 kopii/ml*</b>	93%	93%
<b>Brak odpowiedzi wirusologicznej (<math>\geq 50</math> kopii/ml)**</b>	<1%	<1%
<b>Różnica między metodami leczenia<sup>†</sup> (95% przedziały ufności)</b>	-0.3 (-1.2, 0.7)	
<b>Przyczyna braku odpowiedzi wirusologicznej:</b>		
Dane w oknie czasowym, gdy miano wirusa wynosiło $\geq 50$ kopii/ml	0%	0%
Przerwanie udziału w badaniu z powodu braku skuteczności	0%	<1%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn, gdy miano wirusa wynosiło $\geq 50$ kopii/ml	<1%	0%
Zmiana w leczeniu przeciwtretowirusowym	0%	0%
<b>Brak danych wirusologicznych w oknie 48 tygodni</b>	7%	6%
<b>Przyczyny</b>		
Przerwanie udziału w badaniu z powodu zdarzenia niepożądanego lub zgonu	3%	<1%
Przerwanie udziału w badaniu z innych przyczyn	3%	6%
Brak danych w oknie czasowym, ale kontynuowanie udziału w badaniu	0%	<1%

\*Na podstawie marginesu równoważności (*non-inferiority*) wynoszącego 8%, DTG/3TC jest równoważne (*non-inferior*) TBR w 48. tygodniu, w analizie wtórnej (odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu <50 kopii/ml).

\*\* Na podstawie marginesu równoważności (*non-inferiority*) wynoszącego 4%, DTG/3TC jest równoważne (*non-inferior*) TBR w 48. tygodniu, w analizie pierwotnej (odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA w osoczu  $\geq 50$  kopii/ml).

† na podstawie testu CMH ze stratyfikacją według grupy leków, z której pochodził trzeci składnik schematu przeciwtretowirusowego stosowanego na początku leczenia (PI, NNRTI, INSTI).

N = liczba pacjentów w każdej z badanych grup; TBR = schemat leczenia przeciwtretowirusowego oparty na alafenamidzie tenofowiru.

W grupach biorących udział w badaniu wyniki leczenia w 48. tygodniu były podobne niezależnie od zmiennej stratyfikacyjnej, grupy leków, z której pochodził trzeci składnik schematu przeciwtretowirusowego stosowanego na początku leczenia oraz w obrębie podgrup uwzględniających

wiek, płeć, rasę, liczbę komórek CD4+ na początku leczenia, stadium choroby spowodowanej przez HIV według CDC i kraju pochodzenia. Mediana zmiany liczby komórek CD4+ w porównaniu z wartością na początku leczenia wynosiła 22,5 komórek na mm<sup>3</sup> u pacjentów, którzy zmienili leczenie na schemat dolutegrawir/lamiwudyna i 11,0 komórek na mm<sup>3</sup> u pacjentów kontynuujących leczenie TBR.

Po 96 tygodniach badania TANGO odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopii/ml (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot”) wynosił odpowiednio 0,3% i 1,1% w grupach pacjentów przyjmujących dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną i TBR. Na podstawie marginesu *non-inferiority* wynoszącego 4%, dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną nie był gorszy (*non-inferior*) od TBR, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności dla skorygowanej różnicy między metodami leczenia (-2,0%; 0,4%) wynosiła mniej niż 4% dla populacji ITT-E.

W 96. tygodniu badania mediana zmiany liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiła 61 komórek/mm<sup>3</sup> w grupie pacjentów przyjmujących dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną i 45 komórek/mm<sup>3</sup> w grupie pacjentów przyjmujących TBR.

Po 144 tygodniach badania odsetek pacjentów z mianem HIV-1 RNA  $\geq 50$  kopii/ml (algorytm oceny stanu chwilowego, „snapshot”) wynosił odpowiednio 0,3% i 1,3% w grupach pacjentów przyjmujących dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną i TBR. Na podstawie marginesu *non-inferiority* wynoszącego 4%, dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną nie był gorszy (*non-inferior*) od TBR, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności dla skorygowanej różnicy między metodami leczenia (-2,4%, 0,2%) wynosiła mniej niż 4% dla populacji ITT-E.

W 144. tygodniu badania mediana zmiany liczby komórek T CD4+ w stosunku do wartości początkowej wynosiła 36 komórek/mm<sup>3</sup> w grupie pacjentów przyjmujących dolutegrawir w skojarzeniu z lamiwudyną i 35 komórek/mm<sup>3</sup> w grupie pacjentów przyjmujących TBR.

### Dzieci i młodzież

Skuteczność produktu Dovato i dwulekowego skojarzenia dolutegrawiru i lamiwudyny (podawanych jako osobne leki) nie była badana u dzieci i młodzieży.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Dovato w jednej lub więcej podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu zakażenia HIV.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu na czczo, wykazano biorównoważność dolutegrawiru pod względem  $C_{max}$ , porównując produkt Dovato z dolutegrawirem w dawce 50 mg podawanym jednocześnie z lamiwudyną w dawce 300 mg. Wartość  $AUC_{0-t}$  dolutegrawiru była dla produktu Dovato o 16% większa od tej obserwowanej dla dolutegrawiru w dawce 50 mg podawanego jednocześnie z lamiwudyną w dawce 300 mg. To zwiększenie nie jest uważane za istotne klinicznie.

Po podaniu na czczo, wykazano biorównoważność lamiwudyny pod względem AUC, porównując produkt Dovato z lamiwudyną w dawce 300 mg podawaną jednocześnie z dolutegrawirem w dawce 50 mg. Wartość  $C_{max}$  lamiwudyny była dla produktu Dovato o 32% większa od tej obserwowanej dla lamiwudyny w dawce 300 mg podawanej jednocześnie z dolutegrawirem w dawce 50 mg. Większa wartość  $C_{max}$  lamiwudyny nie jest uważana za istotną klinicznie.

### Wchłanianie

Dolutegrawir i lamiwudyna są szybko wchłaniane po podaniu doustnym. Nie ustalono bezwzględnej biodostępności dolutegrawiru. Bezwzględna biodostępność lamiwudyny po podaniu doustnym u osób dorosłych wynosi około 80–85%. Po podaniu na czczo produktu Dovato, mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy ( $t_{max}$ ) wynosi 2,5 godziny dla dolutegrawiru i 1,0 godzinę dla lamiwudyny.



Ekspozycja na dolutegrawir była na ogół podobna u osób zdrowych i u osób zakażonych HIV-1. U dorosłych pacjentów zakażonych HIV-1 po podaniu dolutegrawiru w dawce 50 mg, parametry farmakokinetyczne w stanie stacjonarnym (średnia geometryczna [%CV]) na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej wynosiły:  $AUC_{(0-24)} = 53,6$  (27)  $\mu\text{g h/ml}$ ,  $C_{\text{max}} = 3,67$  (20)  $\mu\text{g/ml}$ , i  $C_{\text{min}} = 1,11$  (46)  $\mu\text{g/ml}$ . Po wielokrotnym, doustnym podaniu lamiwudyny w dawce 300 mg raz na dobę przez siedem dni, średnia wartość (CV)  $C_{\text{max}}$  w stanie stacjonarnym wyniosła 2,04  $\mu\text{g/ml}$  (26%), a średnia wartość (CV)  $AUC_{(0-24)}$  wyniosła 8,87  $\mu\text{g h/ml}$  (21%).

Podanie pojedynczej tabletki produktu Dovato z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu spowodowało zwiększenie wartości  $AUC_{(0-\infty)}$  i  $C_{\text{max}}$  dolutegrawiru odpowiednio o 33% i 21% oraz zmniejszenie  $C_{\text{max}}$  lamiwudyny o 30%, w porównaniu z podaniem na czczo. Posiłek o dużej zawartości tłuszczu nie wpływał na wartości  $AUC_{(0-\infty)}$  lamiwudyny. Zmiany te nie są klinicznie istotne. Produkt Dovato może być przyjmowany podczas posiłku lub niezależnie od niego.

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji dolutegrawiru ( $V_d/F$ ) wynosi 17-20 l. Badania, w których lamiwudyna była podawana dożylnie wykazały, że średnia pozorna objętość dystrybucji wynosi 1,3 l/kg mc.

Dane *in vitro* wskazują, że dolutegrawir w dużym stopniu (>99%) wiąże się z białkami osocza krwi ludzkiej. Stopień związania dolutegrawiru z białkami osocza nie zależy od stężenia dolutegrawiru. Wskaźniki stężenia radioaktywności związanej z lekiem we krwi pełnej i osoczu wynosiły średnio od 0,441 do 0,535, co wskazuje na minimalny związek radioaktywności z składnikami komórkowymi krwi. Stężenie niezwiązanej frakcji dolutegrawiru w osoczu jest zwiększone w przypadku małego stężenia albumin w surowicy (<35 g/l), na przykład u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Lamiwudyna wykazuje liniową farmakokinetykę w zakresie dawek terapeutycznych i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza w warunkach *in vitro* (< 16% - 36% albumin w surowicy).

Dolutegrawir i lamiwudyna przenikają do płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). U 13 wcześniej nieleczonych pacjentów, którzy otrzymywali schemat leczenia dolutegrawirem w skojarzeniu z abakawirem i lamiwudyną, stężenie dolutegrawiru w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło średnio 18 ng/ml (wartość ta jest porównywalna ze stężeniem niezwiązanego leku w osoczu i jest powyżej wartości  $IC_{50}$ ). Średni stosunek stężenia lamiwudyny w PMR do stężenia w surowicy w 2 do 4 godzin po podaniu doustnym wynosi około 12%. Rzeczywisty stopień przenikania lamiwudyny do OUN oraz jego wpływ na skuteczność kliniczną nie są znane.

Dolutegrawir jest obecny w żeńskich i męskich narządach płciowych. Wartość AUC w płynie z szyjki macicy i pochwy, tkance szyjki macicy i tkance pochwy odpowiadała 6-10% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarnym. Wartość AUC w nasieniu stanowiła 7%, a w tkance odbytnicy 17% odpowiednich wartości w osoczu w stanie stacjonarnym.

### Metabolizm

Dolutegrawir jest metabolizowany głównie przez UGT1A1, z niewielkim udziałem CYP3A (9,7% całkowitej dawki podanej w badaniu bilansu masy u ludzi). Dolutegrawir jest dominującym związkiem krążącym w osoczu; wydalanie substancji czynnej w postaci niezmienionej z moczem jest niewielkie (<1% dawki). Pięćdziesiąt trzy procent całkowitej dawki doustnej jest wydalane w postaci niezmienionej z kałem. Nie wiadomo, czy całość lub część tej ilości stanowi niewchłonięta substancja czynna, czy też wydalona z żółcią substancja sprzężona w procesie glukuronidacji, która może ulegać rozpadowi w świetle jelita, tworząc związek macierzysty. Trzydzieści dwa procent całkowitej dawki doustnej jest wydalane z moczem, głównie w postaci glukuronidu dolutegrawiru (18,9% dawki całkowitej), metabolitu powstającego w wyniku N-dealkilacji (3,6% dawki całkowitej) oraz metabolitu powstającego w wyniku utleniania węgla benzyłowego (3,0% dawki całkowitej).

Metabolizm ma niewielki udział w procesach eliminacji lamiwudyny. Lamiwudyna jest wydalana głównie w postaci niezmienionej przez nerki. Prawdopodobieństwo interakcji lamiwudyny z innymi lekami na poziomie metabolicznym jest małe z powodu niewielkiego stopnia metabolizmu w wątrobie (5-10%).

### Interakcje z lekami

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie wykazywał bezpośredniego ani słabego hamowania ( $IC_{50} > 50 \mu M$ ) enzymów cytochromu  $P_{450}$  (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 lub UGT2B7, ani białek transportujących P-gp, BCRP, BSEP, polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, białek związanych z opornością wielolekową (MRP) 2 lub MRP4. W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie indukował CYP1A2, CYP2B6 ani CYP3A4. Na podstawie tych danych nie przewiduje się, aby dolutegrawir wpływał na farmakokinetykę produktów leczniczych, które są substratami głównych enzymów lub białek transportujących (patrz punkt 4.5).

W warunkach *in vitro* dolutegrawir nie był substratem występujących u ludzi białek transportujących OATP 1B1, OATP 1B3 ani OCT 1.

W warunkach *in vitro* lamiwudyna nie hamowała ani nie indukowała enzymów CYP (takich jak CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2D6) oraz nie hamowała lub słabo hamowała OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 lub MATE2-K. Nie oczekuje się zatem, aby lamiwudyna wpływała na stężenie w osoczu leków, które są substratami tych enzymów lub transporterów.

Lamiwudyna nie była znacząco metabolizowana przez enzymy CYP.

### Eliminacja

Okres półtrwania dolutegrawiru w końcowej fazie eliminacji wynosi około 14 godzin. Szacowany klirens po podaniu doustnym (CL/F) wynosi około 1 l/h u pacjentów zakażonych HIV, co stwierdzono w populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

Obserwowany okres półtrwania lamiwudyny w fazie eliminacji wynosi 18 do 19 godzin. U pacjentów otrzymujących lamiwudynę w dawce 300 mg raz na dobę końcowy okres półtrwania wewnątrzkomórkowego trójfosforanu lamiwudyny wynosi 16 do 19 godzin. Średni ogólnoustrojowy klirens lamiwudyny wynosi około 0,32 l/h/kg, z przewagą klirensu nerkowego (>70%) zachodzącego z udziałem aktywnego transportu kationowego. W badaniach z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności nerek wykazano, że wydalanie lamiwudyny zmienia się w przypadku zaburzeń czynności nerek. Zmniejszenie dawki jest konieczne u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min (patrz punkt 4.2).

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W randomizowanym badaniu mającym na celu określenie dawek leku, u pacjentów zakażonych HIV-1 leczonych dolutegrawirem w monoterapii (ING111521) wykazano szybkie i zależne od dawki działanie przeciwwirusowe, ze średnim zmniejszeniem miana RNA HIV-1 o 2,5  $\log_{10}$  w dniu 11. po zastosowaniu dawki 50 mg. Taka odpowiedź przeciwwirusowa utrzymywała się przez 3 do 4 dni po podaniu ostatniej dawki w grupie otrzymującej dawkę 50 mg.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci*

Ocena farmakokinetyki dolutegrawiru u 10 pacjentów z populacji młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) zakażonych HIV-1, którzy otrzymywali już wcześniej leczenie przeciwretrowirusowe wykazała, że dolutegrawir w dawce 50 mg raz na dobę zapewniał ekspozycję na dolutegrawir porównywalną z zaobserwowaną u osób dorosłych, które otrzymywały dolutegrawir w dawce 50 mg raz na dobę.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące młodzieży otrzymującej dawkę dobową 300 mg lamiwudyny. Parametry farmakokinetyczne są porównywalne do tych, które odnotowano u osób dorosłych.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Populacyjna analiza farmakokinetyki dolutegrawiru oparta na danych uzyskanych u osób dorosłych zakażonych HIV-1 nie wykazała klinicznie istotnego wpływu wieku na ekspozycję na dolutegrawir.

Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania dolutegrawiru i lamiwudyny u pacjentów w wieku >65 lat są ograniczone.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla dolutegrawiru i lamiwudyny.

Wydalanie nerkowe niezmienionej substancji czynnej stanowi mało znaczącą drogę eliminacji dolutegrawiru. Przeprowadzono badanie farmakokinetyki dolutegrawiru u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min). Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic farmakokinetycznych pomiędzy pacjentami z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CL<sub>cr</sub> <30 ml/min) i osobami zdrowymi o podobnej charakterystyce. Nie badano dolutegrawiru u pacjentów dializowanych, chociaż nie przewiduje się różnic w ekspozycji.

Badania z lamiwudyną wykazały, że stężenia w osoczu (AUC) są zwiększone u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z powodu zmniejszonego klirensu.

Na podstawie danych dotyczących lamiwudyny, nie zaleca się stosowania produktu Dovato u pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Dane farmakokinetyczne uzyskano oddzielnie dla dolutegrawiru i lamiwudyny.

Dolutegrawir jest metabolizowany i eliminowany przede wszystkim przez wątrobę. Pojedynczą dawkę 50 mg dolutegrawiru podano 8 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha) oraz 8 zdrowym osobom dorosłym o podobnej charakterystyce stanowiącym grupę kontrolną. Choć całkowite stężenie dolutegrawiru w osoczu było podobne, zaobserwowano 1,5 do 2-krotne zwiększenie ekspozycji na niezwiązany dolutegrawir u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu do osób zdrowych. Nie uważa się, aby konieczne było dostosowywanie dawek u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Nie badano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na właściwości farmakokinetyczne dolutegrawiru.

Dane uzyskane od pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wykazały, że farmakokinetyka lamiwudyny nie ulega istotnym zmianom w przypadku zaburzonej czynności wątroby.

#### *Polimorfizmy enzymów metabolizujących leki*

Nie ma dowodów na to, że często występujące polimorfizmy enzymów metabolizujących leki zmieniają farmakokinetykę dolutegrawiru w stopniu istotnym klinicznie. W metaanalizie z użyciem próbek farmakogenomicznych pobranych od osób zdrowych uczestniczących w badaniach klinicznych, u pacjentów z genotypami UGT1A1 (n=7) związanymi ze słabym metabolizowaniem dolutegrawiru klirens dolutegrawiru był o 32% mniejszy, a wartość AUC była o 46% większa w porównaniu do występujących u pacjentów z genotypami związanymi z prawidłowym metabolizmem z udziałem UGT1A1 (n=41).

#### *Płeć*

Populacyjne analizy PK przy użyciu połączonych danych farmakokinetycznych z badań klinicznych, w których dorosłym pacjentom podawano dolutegrawir lub lamiwudynę w skojarzeniu z innymi

lekami przeciwtretowirusowymi nie wykazały klinicznie istotnego wpływu płci na ekspozycję na dolutegrawir lub lamiwudynę. Na podstawie wpływu płci na parametry farmakokinetyczne nie uzyskano dowodów na to, aby konieczne było dostosowanie dawki dolutegrawiru lub lamiwudyny.

#### *Rasa*

Populacyjne analizy PK przy użyciu połączonych danych farmakokinetycznych z badań klinicznych, w których dorosłym pacjentom podawano dolutegrawir w skojarzeniu z innymi lekami przeciwtretowirusowymi nie wykazały klinicznie istotnego wpływu rasy na ekspozycję na dolutegrawir. Farmakokinetyka dolutegrawiru po podaniu doustnym pojedynczej dawki pacjentom z Japonii wydaje się zbliżona do obserwowanej u pacjentów z krajów zachodnich (USA). Na podstawie wpływu rasy na parametry farmakokinetyczne nie uzyskano dowodów na to, aby konieczne było dostosowanie dawki dolutegrawiru lub lamiwudyny.

#### *Jednocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C*

Populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała, że jednocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na dolutegrawir. Dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B są ograniczone (patrz punkt 4.4).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak danych dotyczących działania skojarzonego zastosowania dolutegrawiru i lamiwudyny u zwierząt.

#### Działanie rakotwórcze i mutagenne

Dolutegrawir nie wykazywał działania mutagennego ani klastogennego w testach *in vitro* prowadzonych na bakteriach i hodowlach komórek ssaków, jak też *in vivo* w teście mikrojądrowym u gryzoni. Lamiwudyna nie wykazywała działania mutagennego w testach bakteryjnych, jednak podobnie jak inne analogi nukleozydów, hamuje replikację komórkowego DNA w testach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* na komórkach ssaków, takich jak test na komórkach chłoniaka u myszy. Wyniki dwóch testów mikrojądrowych *in vivo* z zastosowaniem lamiwudyny u szczurów były negatywne. W przeprowadzonych badaniach *in vivo* lamiwudyna nie wykazywała żadnej genotoksyczności.

Nie oceniano działania rakotwórczego skojarzenia dolutegrawiru i lamiwudyny. Nie wykazano działania rakotwórczego dolutegrawiru w długoterminowych badaniach prowadzonych na myszach i szczurach. W długoterminowych badaniach dotyczących rakotwórczości po podaniu doustnym, przeprowadzonych na myszach i szczurach, nie stwierdzono działania rakotwórczego lamiwudyny.

#### Badania toksycznego wpływu na reprodukcję

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję u zwierząt wykazano, że dolutegrawir i lamiwudyna przenikają przez łożysko.

Doustne podawanie dolutegrawiru ciężarnym samicom szczura w dawkach do 1000 mg/kg mc. na dobę od 6. do 17. dnia ciąży nie wywołało działań toksycznych u samic, toksycznego wpływu na rozwój ani teratogenności (narażenie 37,2 razy większe niż narażenie kliniczne u ludzi po podaniu dawki 50 mg, na podstawie wartości AUC uzyskanej po podaniu dawki na czczo). Po doustnym podawaniu dolutegrawiru ciężarnym samicom królika w dawkach do 1 000 mg/kg mc. na dobę od 6. do 18. dnia ciąży nie zaobserwowano toksycznego wpływu na rozwój ani teratogenności (narażenie 0,55 razy większe niż narażenie kliniczne u ludzi po podaniu dawki 50 mg, na podstawie wartości AUC uzyskanej po podaniu pojedynczej dawki na czczo). U królików zaobserwowano działania toksyczne u matek (zmniejszone spożycie pokarmów, zmniejszona ilość lub brak kału i (lub) moczu, zmniejszenie przyrostu masy ciała) po zastosowaniu dawki 1000 mg/kg mc. (narażenie 0,55 razy większe niż narażenie kliniczne u ludzi po podaniu dawki 50 mg, na podstawie wartości AUC uzyskanej po podaniu pojedynczej dawki na czczo).

Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego lamiwudyny, były jednak sygnały o większej częstości występowania wczesnego obumierania zarodków w badaniu na królikach, u których narażenie ogólnoustrojowe było stosunkowo niskie w porównaniu z uzyskiwanym u ludzi. Nie stwierdzono podobnego działania u szczurów, nawet po dużym narażeniu ogólnoustrojowym.

Badania wpływu na płodność u szczurów wykazały, że dolutegrawir i lamiwudyna nie wpływają na płodność samców ani samic.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

Wpływ długotrwałego, codziennego podawania dużych dawek dolutegrawiru oceniano w badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów (w okresie do 26 tygodni) oraz u małp (w okresie do 38 tygodni). Głównym działaniem niepożądanym dolutegrawiru była nietolerancja lub podrażnienie przewodu pokarmowego u szczurów i małp po zastosowaniu dolutegrawiru w dawkach, po których narażenie ogólnoustrojowe odpowiadało około 28,5- i 1,1-krotności narażenia na stosowaną w leczeniu ludzi dawkę 50 mg podaną jednorazowo na czczo, na podstawie AUC. Ponieważ uważa się, że nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego jest spowodowana miejscowym podawaniem substancji czynnych, stosowanie dawek w mg/kg mc. lub mg/m<sup>2</sup> pozwala we właściwy sposób określić bezpieczeństwo w kontekście tego rodzaju toksyczności. Nietolerancja ze strony przewodu pokarmowego u małp występowała po zastosowaniu 30-krotnie większej dawki niż stosowana u ludzi, wyrażonej w mg/kg mc. (zakładając, że masa ciała człowieka wynosi 50 kg) oraz 11-krotnie większej dawki niż stosowana u ludzi (wyrażonej w mg/m<sup>2</sup> pc.) dla całkowitej dawki dobowej wynoszącej 50 mg.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna  
Karboksymetyloskrobia sodowa  
Magnezu stearynian  
Mannitol (E421)  
Powidon (K29/32)  
Sodu stearylofumarat

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)  
Makrogol  
Tytanu dwutlenek (E171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

#### Butelka

3 lata.

## Blister

2 lata.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Butelka

Białe, nieprzezroczyste butelki z HDPE (polietylenu o dużej gęstości) zamykane zakrętkami z polipropylenu, z zabezpieczeniem przed dziećmi, z zamknięciem zgrzewanym indukcyjnie z warstwą polietylenu. W każdym opakowaniu umieszczona jest jedna butelka zawierająca 30 tabletek powlekanych.

Opakowania zbiorcze zawierają 90 (3 butelki po 30) tabletek powlekanych.

#### Blister

Blistry z poli(chlorotrifluoroetylenu) (PCTFE), laminowane obustronnie folią z polichlorku winylu (PVC), uszczelnione folią aluminiową z lakierem termozgrzewalnym, zabezpieczającymi przed otwarciem przez dzieci. W każdym opakowaniu zawierającym 30 tabletek powlekanych znajdują się cztery blistry zawierające po 7 tabletek powlekanych i jeden blister zawierający 2 tabletki powlekane.

Opakowania zbiorcze zawierają 90 (3 opakowania z blistrami, zawierające po 30) tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 lipca 2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**



## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE NA BUTELKĘ (TYLKO POJEDYNCZE OPAKOWANIA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletką powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1370/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

dovato

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE NA BUTELKĘ (TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE – Z BLUE BOX)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1370/002

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

dovato

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE POŚREDNIE NA BUTELKĘ (BEZ BLUE BOX – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1370/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

dovato

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****ETYKIETA BUTELKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletkę powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare BV

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE NA BLISTRY (TYLKO POJEDYNCZE OPAKOWANIA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletką powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1370/003

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

dovato

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE ZEWNĘTRZNE NA BLISTRY (TYLKO OPAKOWANIE ZBIORCZE – Z BLUE BOX)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletką powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 90 (3 opakowania po 30) tabletek

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1370/004

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

dovato

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE POŚREDNIE NA BLISTRY (BEZ BLUE BOX – CZĘŚĆ OPAKOWANIA ZBIORCZEGO)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletką powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 tabletek. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**



**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/19/1370/004

**13. NUMER SERII**

Lot

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

dovato

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BLISTRA (7 tabletek)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare BV

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Pn.  
Wt.  
Śr.  
Czw.  
Pt.  
Sob.  
Ndz.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA BLISTRA (2 tabletki)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane  
dolutegrawir/lamiwudyna

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

ViiV Healthcare BV

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Dzień (zawiera podkreślone puste miejsce)

Dzień (zawiera podkreślone puste miejsce)

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane dolutegrawir/lamiwudyna

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Dovato i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dovato
3. Jak przyjmować lek Dovato
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Dovato
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Dovato i w jakim celu się go stosuje

Dovato jest lekiem zawierającym dwie substancje czynne stosowane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV): dolutegrawir i lamiwudynę. Dolutegrawir należy do grupy leków przeciwtretowirusowych zwanych *inhibitorami integrazy* (INI), a lamiwudyna należy do grupy leków przeciwtretowirusowych zwanych *nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy* (NRTI).

Lek Dovato stosuje się w leczeniu zakażenia HIV u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat o masie ciała co najmniej 40 kg.

Lek Dovato nie leczy zakażenia HIV; utrzymuje liczbę wirusów HIV w organizmie pacjenta na niskim poziomie. Pomaga to utrzymać właściwą liczbę komórek CD4 we krwi pacjenta. Komórki CD4 to rodzaj krwinek białych, które odgrywają ważną rolę, gdyż pomagają organizmowi zwalczać zakażenia.

Nie wszyscy pacjenci reagują na leczenie lekiem Dovato w ten sam sposób. Lekarz prowadzący będzie kontrolował skuteczność leczenia.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Dovato

##### Kiedy nie przyjmować leku Dovato

- jeśli pacjent ma **uczulenie** (*nadwrażliwość*) na dolutegrawir lub lamiwudynę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent przyjmuje lek o nazwie **famprydyna** (zwana także dalfamprydyną; stosowana w stwardnieniu rozsianym).

→ **Należy poinformować lekarza**, jeśli pacjent uważa, że którykolwiek z powyższych punktów go dotyczy.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Niektóre osoby przyjmujące lek Dovato lub inne skojarzone leczenie zakażenia HIV są bardziej narażone na wystąpienie ciężkich działań niepożądanych. Pacjent powinien wiedzieć o tym dodatkowym ryzyku:

- jeśli pacjent ma umiarkowaną lub ciężką chorobę wątroby,
  - jeśli pacjent kiedykolwiek miał chorobę wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C (jeżeli pacjent ma zapalenie wątroby typu B, nie powinien przerywać przyjmowania leku Dovato bez zalecenia lekarza, ponieważ może wystąpić nawrót zapalenia wątroby),
  - jeśli pacjent ma problem z nerkami.
- Jeśli którakolwiek z wymienionych sytuacji dotyczy pacjenta, **należy powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem stosowania leku Dovato**. Podczas przyjmowania tego leku może być konieczne wykonanie dodatkowych badań kontrolnych, w tym badań krwi. Więcej informacji, patrz punkt 4.

### Reakcje alergiczne

Lek Dovato zawiera dolutegrawir. Dolutegrawir może powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako *reakcje nadwrażliwości*. Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Dovato.

→ **Należy przeczytać informacje** zawarte w podpunkcie „Reakcje alergiczne” w punkcie 4 tej ulotki.

### Należy zwracać uwagę na ważne objawy

U niektórych osób przyjmujących leki stosowane w zakażeniu HIV mogą wystąpić inne objawy, które mogą być ciężkie. Należą do nich:

- objawy zakażenia i stanu zapalnego,
- bóle stawów, sztywność i schorzenia kości.

Pacjent powinien zapoznać się z informacjami o ważnych oznakach i objawach, na które powinien zwrócić uwagę podczas stosowania leku Dovato.

→ **Należy przeczytać informacje zawarte w podpunkcie „Inne możliwe działania niepożądane” w punkcie 4** tej ulotki.

### **Dzieci i młodzież**

Ten lek nie jest przeznaczony dla dzieci w wieku poniżej 12 lat i młodzieży o masie ciała mniejszej niż 40 kg, ponieważ nie został przebadany u tych pacjentów.

### **Lek Dovato a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Nie należy przyjmować leku Dovato jednocześnie z następującym lekiem:

- famprydyna (zwana także dalfamprydyną), stosowana w **stwardnieniu rozsianym**.

Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Dovato lub mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych. Lek Dovato może również wpływać na działanie niektórych innych leków.

**Należy powiedzieć lekarzowi** o przyjmowaniu jakichkolwiek leków z poniższej listy:

- metformina, stosowana w leczeniu **cukrzycy**,
- **leki zobojętniające sok żołądkowy**, stosowane w leczeniu **niestrawności i zgagi**. **Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy** w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Dovato lub przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu (patrz również punkt 3, „Jak przyjmować lek Dovato”),
- suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez. **Jeśli pacjent przyjmuje lek Dovato z posiłkiem**, może stosować suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez w tym samym czasie, co lek Dovato. **Jeśli pacjent nie przyjmuje leku Dovato z posiłkiem**, **nie należy przyjmować suplementów lub preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez** w okresie 6 godzin przed

przyjęciem leku Dovato lub przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu (patrz również punkt 3, „Jak przyjmować lek Dovato”),

- emtrycytabina, etrawiryyna, efawirenz, newirapina lub typranawir i rytonawir, stosowane w leczeniu **zakażenia HIV**,
  - leki (zwykle w postaci płynnej) zawierające sorbitol lub inne alkohole cukrowe (takie jak ksylitol, mannitol, laktytol lub maltytol), jeśli są stosowane długotrwale,
  - kładrybina, stosowana w leczeniu **białaczki** lub **stwardnienia rozsianego**,
  - ryfampicyna, stosowana w leczeniu gruźlicy i innych **zakażeń bakteryjnych**,
  - fenytoina i fenobarbital, stosowane w leczeniu **padaczki**,
  - okskarbazepina i karbamazepina, stosowane w leczeniu **padaczki** lub **zaburzeń dwubiegunowych**,
  - **ziele dziurawca zwyczajnego** (*Hypericum perforatum*), lek ziołowy stosowany w leczeniu **depresji**.
- **Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie**, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z tych leków. Lekarz może podjąć decyzję o konieczności dostosowania dawki lub przeprowadzenia dodatkowych kontroli.

### **Ciąża**

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko:

- powinna **porozmawiać z lekarzem** o ryzyku i korzyściach związanych ze stosowaniem leku Dovato.

Przyjmowanie leku Dovato w czasie zajścia w ciążę lub podczas pierwszych sześciu tygodni ciąży może zwiększyć ryzyko wady wrodzonej, zwanej wadą cewy nerwowej, takiej jak rozszczep kręgosłupa (zniekształcony rdzeń kręgowy).

Jeśli kobieta może zajść w ciążę w okresie stosowania leku Dovato:

- **Powinna poradzić się lekarza** i omówić konieczność zastosowania antykoncepcji, takiej jak prezerwatywa lub tabletki antykoncepcyjne.

Jeśli pacjentka zaszła w ciążę lub planuje zajść w ciążę, powinna niezwłocznie powiadomić o tym lekarza. Lekarz zweryfikuje sposób leczenia. Nie należy przerywać stosowania leku Dovato bez konsultacji z lekarzem, gdyż może to być szkodliwe dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka.

### **Karmienie piersią**

**Nie zaleca się** karmienia piersią przez kobiety zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Niewielka ilość składników leku Dovato może również przenikać do mleka matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Lek Dovato może powodować zawroty głowy i inne działania niepożądane, które powodują zmniejszenie koncentracji.

- Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, chyba że pacjent jest pewien, że lek nie powoduje u niego tych objawów.

### **Lek Dovato zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### 3. Jak przyjmować lek Dovato

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

- Zalecana dawka leku Dovato to **jedna tabletką raz na dobę**.

Tabletkę należy połknąć, popijając płynem. Lek Dovato można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od niego.

#### Stosowanie u młodzieży

Młodzież w wieku od 12 do 17 lat i o masie ciała co najmniej 40 kg może przyjmować lek w takiej samej dawce jak osoby dorosłe – jedną tabletkę raz na dobę.

#### Leki zobojętniające sok żołądkowy

Leki zobojętniające sok żołądkowy, stosowane w leczeniu niestrawności i zgagi, mogą zatrzymywać wchłanianie leku Dovato w organizmie pacjenta i zmniejszać jego skuteczność.

Nie należy przyjmować leku zobojętniającego sok żołądkowy w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Dovato lub przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu.

Inne leki zmniejszające kwaśność soku żołądkowego, takie jak ranitydyna i omeprazol, można przyjmować równocześnie z lekiem Dovato.

- Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania leków zobojętniających sok żołądkowy z lekiem Dovato.

#### Suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez

Suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą zatrzymywać wchłanianie leku Dovato w organizmie pacjenta i zmniejszać jego skuteczność.

Jeśli pacjent przyjmuje lek Dovato z posiłkiem, suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą być stosowane w tym samym czasie, co lek Dovato. Jeśli pacjent nie przyjmuje leku Dovato z posiłkiem, nie powinien stosować suplementów lub preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez w okresie 6 godzin przed przyjęciem leku Dovato lub przez co najmniej 2 godziny po jego przyjęciu.

- Należy porozmawiać z lekarzem, aby uzyskać dodatkową poradę na temat przyjmowania suplementów lub preparatów wielowitaminowych zawierających wapń, żelazo lub magnez z lekiem Dovato.

#### Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Dovato

W razie przyjęcia zbyt dużej liczby tabletek leku Dovato należy **skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady**. Jeśli to możliwe, należy pokazać im opakowanie leku Dovato.

#### Pominięcie przyjęcia leku Dovato

W razie pominięcia dawki leku należy przyjąć ją możliwie jak najszybciej. Jednak jeśli następna dawka ma zostać przyjęta w ciągu 4 godzin, wówczas należy pominąć zapomnianą dawkę leku i przyjąć następną o zwykłej porze. Następnie należy kontynuować leczenie według wcześniejszego schematu.

- **Nie należy stosować dawki podwójnej** w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### Nie przerywać stosowania leku Dovato bez konsultacji z lekarzem

Lek Dovato należy stosować tak długo, jak zaleci lekarz. Nie przerywać stosowania leku Dovato, chyba że zaleci to lekarz. Przerwanie stosowania leku Dovato może wpłynąć na stan zdrowia pacjenta i skuteczność dalszego leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.



#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią, **dlatego bardzo ważne jest, aby informować lekarza o wszystkich zmianach stanu zdrowia pacjenta.**

##### Reakcje alergiczne

Lek Dovato zawiera dolutegrawir. Dolutegrawir może powodować ciężkie reakcje alergiczne, określane jako *reakcje nadwrażliwości*. Te reakcje mogą wystąpić niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 osób) u pacjentów stosujących dolutegrawir. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów:

- wysypka skórna,
  - wysoka temperatura (*gorączka*),
  - brak energii (*zmęczenie*),
  - obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
  - bóle mięśni lub stawów.
- **Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.** Lekarz może zdecydować o konieczności wykonania badań czynności wątroby, nerek lub krwi i może zalecić odstawienie leku Dovato.

##### Bardzo częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10 osób**:

- ból głowy,
- biegunka,
- nudności.

##### Częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 osób**:

- depresja (uczucie głębokiego smutku i braku wartości),
- wysypka,
- swędzenie (*świąd*),
- wymioty,
- ból lub dyskomfort w żołądku (*brzuchu*),
- zwiększenie masy ciała,
- wiatry (*wzdęcia*),
- zawroty głowy,
- uczucie senności,
- trudności w zasypianiu (*bezsenna*),
- niezwykle sny,
- brak energii (*zmęczenie*),
- wypadanie włosów,
- lęk,
- ból stawów,
- ból mięśni.

Częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (*aminotransferaz*),
- zwiększenie aktywności enzymów wytwarzanych w mięśniach (*kinaza fosfokreatynowa*).

##### Niezbyt częste działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 100 osób**:

- zapalenie wątroby,
- próby samobójcze (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne),

- myśli samobójcze (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne),
- napady paniki.

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą ujawnić się w wynikach badań krwi:

- zmniejszenie liczby płytek krwi, które biorą udział w procesie krzepnięcia krwi (*trombocytopenia*),
- mała liczba krwinek czerwonych (*niedokrwistość*) lub mała liczba krwinek białych (*neutropenia*).

### Rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1 000 osób**:

- niewydolność wątroby (objawami mogą być: zażółcenie skóry i białek oczu lub nieprawidłowe, ciemne zabarwienie moczu),
- obrzęk, czasem twarzy lub ust (*obrzęk naczynioruchowy*), powodujący trudności w oddychaniu,
- zapalenie trzustki,
- rozpad tkanki mięśniowej,
- samobójstwo (w szczególności u pacjentów, którzy mieli wcześniej depresję lub zaburzenia psychiczne).

➔ **Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi prowadzącemu**, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek zaburzenia psychiczne (patrz również: inne zaburzenia psychiczne wymienione wyżej).

Rzadkie działania niepożądane, które mogą pojawić się w wynikach badań krwi:

- zwiększenie stężenia bilirubiny (badanie czynności wątroby),
- zwiększenie aktywności enzymu zwanego *amylazą*.

### Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 000 osób**:

- kwasica mleczanowa (nadmiar kwasu mlekowego we krwi),
- drętwienie i mrowienie skóry,
- uczucie osłabienia kończyn.

Bardzo rzadkie działania niepożądane, mogące ujawnić się w wynikach badań krwi:

- niewydolność szpiku kostnego do wytwarzania nowych krwinek czerwonych (*wybiórcza aplazja czerwonych krwinek*).

### Inne możliwe działania niepożądane

U pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciw HIV mogą wystąpić inne działania niepożądane.

### Objawy zakażenia i stanu zapalnego

Osoby z zaawansowanym zakażeniem HIV lub z AIDS mają osłabiony układ odpornościowy i są one bardziej narażone na rozwój ciężkich zakażeń (zakażeń oportunistycznych). Takie zakażenia mogą mieć ukryty przebieg i nie zostać wykryte przez osłabiony układ immunologiczny przed rozpoczęciem leczenia. Po rozpoczęciu leczenia układ odpornościowy staje się silniejszy i zaczyna zwalczać zakażenia, co może spowodować wystąpienie objawów zakażenia i stanu zapalnego. Te objawy zazwyczaj obejmują gorączkę oraz niektóre z następujących objawów:

- ból głowy,
- ból brzucha,
- trudności w oddychaniu.

W rzadkich przypadkach, kiedy układ odpornościowy staje się silniejszy, może on zaatakować zdrowe tkanki organizmu (*zaburzenia autoimmunologiczne*). Objawy zaburzeń autoimmunologicznych mogą rozwinąć się wiele miesięcy po rozpoczęciu przyjmowania leku w leczeniu zakażenia HIV. Objawami mogą być:

- kołatania serca (szybkie lub nieregularne bicie serca) lub drżenie,

- nadpobudliwość (nadmierne pobudzenie psychoruchowe),
- osłabienie rozpoczynające się w rękach i stopach, i postępujące w kierunku tułowia.

**Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy zakażenia** lub jeśli pacjent zauważy jakikolwiek z powyższych objawów:

→ **Należy natychmiast powiadomić lekarza.** Nie należy przyjmować innych leków stosowanych w zakażeniach bez konsultacji z lekarzem.

### **Bóle stawów, sztywność i schorzenia kości**

U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu zakażenia HIV może rozwinąć się zaburzenie zwane *martwicą kości*. Następuje wówczas trwałe uszkodzenie części tkanki kostnej spowodowane ograniczeniem dopływu krwi do kości. Prawdopodobieństwo wystąpienia tego zaburzenia jest większe u pacjentów, którzy:

- przez dłuższy czas stosują leczenie skojarzone,
- dodatkowo stosują leki przeciwzapalne zwane kortykosteroidami,
- piją alkohol,
- mają bardzo słaby układ odpornościowy,
- mają nadwagę.

### **Objawy martwicy kości to:**

- sztywność stawów,
- bóle stawów (zwłaszcza w biodrze, kolanach lub barkach),
- trudności w poruszaniu się.

Jeżeli pacjent zauważy którykolwiek z tych objawów:

→ **Należy powiadomić lekarza prowadzącego.**

### **Wpływ na masę ciała, stężenie lipidów i glukozy we krwi**

Podczas leczenia zakażenia HIV może wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia i stylem życia oraz niekiedy z działaniem leków przeciw HIV. Lekarz zaleci badania w celu wykrycia tych zmian.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Dovato**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i butelce lub blistrze po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania tego leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Dovato**

- Substancjami czynnymi leku są dolutegrawir i lamiwudyna. Każda tabletką zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru i 300 mg lamiwudyny.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, magnezu stearynian, mannitol (E421), powidon (K29/32), sodu stearylofumarany, hypromeloza (E464), makrogol, tytanu dwutlenek (E171).

### **Jak wygląda lek Dovato i co zawiera opakowanie**

Lek Dovato tabletki powlekane ma postać owalnych, obustronnie wypukłych, białych tabletek z napisem „SV 137” wytłoczonym po jednej stronie.

Tabletki powlekane są dostępne w butelkach z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci lub w blisterach z zabezpieczeniem przed otwarciem przez dzieci.

#### **Butelka**

Każda butelka zawiera 30 tabletek powlekanych.

Dostępne są również opakowania zbiorcze, które zawierają 90 tabletek powlekanych (3 butelki po 30 tabletek powlekanych).

#### **Blister**

W każdym opakowaniu zawierającym 30 tabletek powlekanych znajdują się cztery blistry zawierające po 7 tabletek powlekanych i jeden blister zawierający 2 tabletki powlekane.

Dostępne są również opakowania zbiorcze, które zawierają 90 tabletek powlekanych (3 opakowania z blisterami zawierające po 30 tabletek powlekanych).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w danym kraju.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**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

**Ireland**

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

**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**

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

**România**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 40800672524

**Slovenija**

ViiV Healthcare BV  
Tel: + 386 80688869

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:****Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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