

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Oválna, bikonvexná, biela, filmom obalená tableta, približne 18,5 x 9,5 mm, s označením "SV 137" na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dovato je indikovaný na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti typu 1 (HIV-1) dospelým a dospievajúcim starším ako 12 rokov a vážiacim aspoň 40 kg, ktorí nemajú preukázanú alebo suspektnú rezistenciu na inhibítor integrázy ani na lamivudín (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dovato majú predpisovať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou infekcie HIV.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (starší ako 12 rokov a vážiaci aspoň 40 kg).

Odporúčaná dávka Dovata pre dospelých a dospievajúcich je jedna 50 mg/300 mg tableta jedenkrát denne.

Úpravy dávky

V prípadoch, ak je indikovaná úprava dávky z dôvodu liekových interakcií (napr. s rifampicínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ľubovníkom bodkovaným, etravirínom (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenzom, nevirapínom alebo tipranavirom/ritonavírom, pozri časti 4.4 a 4.5), je k dispozícii jednozložkový liek obsahujúci dolutegravir. V týchto prípadoch sa má lekár oboznámiť s obsahom súhrnu charakteristických vlastností lieku obsahujúcom dolutegravir.

Vynechané dávky

Ak pacient vynechá dávku Dovata, má užiť Dovato čo najskôr, za predpokladu, že ďalšia dávka nemá byť užitá do 4 hodín. Ak má byť ďalšia dávka užitá do 4 hodín, pacient nemá užiť vynechanú dávku a má pokračovať vo zvyčajnej dávkovacej schéme.

Starší pacienti

K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Dovata u pacientov vo veku 65 rokov a starších. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Dovato sa neodporúča používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min (pozri časť 5.2). U pacientov s miernou a stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Expozícia lamivudínu je však výrazne zvýšená u pacientov s klírensom kreatinínu < 50 ml/min (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň A alebo B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň C podľa Childovej-Pughovej klasifikácie); preto sa má Dovato u týchto pacientov používať s opatnosťou (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Dovata u detí mladších ako 12 rokov a u dospievajúcich vážiach menej ako 40 kg neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Dovato sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie s liekmi s úzkym terapeutickým oknom, ktoré sú substrátmi transportéra 2 organických kationov (*organic cation transporter 2*, OCT2) vrátane, ale nie výlučne fampridínu (známeho aj ako dalfampridín; pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Reakcie z precitlivosti

Pri podávaní dolutegraviru boli hlásené reakcie z precitlivosti a boli charakterizované vyrážkou, konštitučnými nálezi a niekedy poruchou funkcie orgánov vrátane závažných reakcií pečene. Ak sa objavia prejavy alebo príznaky reakcií z precitlivosti (ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na závažnú vyrážku alebo vyrážku sprevádzanú zvýšenými hladinami pečeneých enzýmov, horúčkou, celkovou malátnosťou, únavou, bolesťou svalov alebo kĺbov, pľuzgiermi, rankami v ústach, konjunktivitídou, opuchom tváre, eozinofiliou, angioedémom), podávanie Dovata a iných podozrivých liekov sa má ihneď ukončiť. Má sa sledovať klinický stav vrátane hodnôt pečeneých aminotransferáz a bilirubínu. Oddialenie ukončenia liečby Dovatom alebo inými podozrivými liečivami po objavení sa precitlivosti môže viesť k život ohrozujúcej alergickej reakcii.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy a telesnú hmotnosť, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Ochorenie pečene

Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C a liečení kombinovanou antiretrovírusovou liečbou majú zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných hepatálnych nežiaducich reakcií. V prípade

súbežnej antivírusovej liečby hepatitídy B alebo C si prečítajte, prosím, príslušné súhrny charakteristických vlastností týchto liekov.

Dovato obsahuje lamivudín, ktorý je účinný voči vírusu hepatitídy B. Dolutegravir takýto účinok nemá. Lamivudín v monoterapii sa zvyčajne nepovažuje za dostatočnú liečbu hepatitídy B, pretože riziko vzniku rezistencie vírusu hepatitídy B je vysoké. Preto je zvyčajne potrebný ďalší antivírusový liek, ak sa Dovato používa u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B. Je potrebné oboznámiť sa s liečebnými odporúčaniami.

Ak sa liečba Dovatom ukončí u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B, odporúča sa pravidelné sledovanie funkčných vyšetrení pečene ako aj markerov replikácie HBV, pretože vysadenie lamivudínu môže mať za následok akútnu exacerbáciu hepatitídy.

U pacientov s už existujúcou dysfunkciou pečene vrátane chronickej aktívnej hepatitídy sa počas kombinovanej antiretrovírusovej liečby častejšie vyskytujú abnormality funkcie pečene a treba ich sledovať v súlade so štandardnými postupmi. Ak sa u takýchto pacientov preukáže zhoršovanie ochorenia pečene, musí sa zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (combination antiretroviral therapy, CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a spôsobiť závažné klinické stavy alebo zhoršenie príznakov. Takéto reakcie sa zvyčajne pozorovali počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov po začatí CART. Relevantnými príkladmi sú cytomegalovírusová retinitída, generalizované a/alebo fokálne mykobakteriálne infekcie a pneumónia spôsobená *Pneumocystis jirovecii* (často označovaná ako PCP). Akékoľvek zápalové príznaky sa majú zhodnotiť a v prípade potreby sa má začať liečba. V súvislosti s imunitnou reaktíviou bol hlásený aj výskyt autoimunitných porúch (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

U niektorých pacientov, ktorí boli súbežne infikovaní vírusom hepatitídy B a/alebo C, boli na začiatku liečby dolutegravírom pozorované vzostupy biochemických parametrov funkcie pečene zodpovedajúce syndrómu imunitnej reaktívacie. U pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C sa odporúča sledovanie biochemických parametrov funkcie pečene. (Pozri odsek „Ochorenie pečene“ uvedený vyššie v tejto časti a pozri aj časť 4.8).

Mitochondriálna dysfunkcia po expozícii *in utero*

Nukleozidové a nukleotidové analógy môžu spôsobovať rôzny stupeň ovplyvnenia mitochondriálnej funkcie, čo sa najviac prejavuje so stavudínom, didanozínom a zidovudínom. Mitochondriálna dysfunkcia bola zaznamenaná u HIV-negatívnych dojčiat vystavených nukleozidovým analógom *in utero* a/alebo postnatálne. Tieto hlásenia sa týkali prevažne liečebných režimov obsahujúcich zidovudín. Hlavné zaznamenané nežiaduce reakcie sú hematologické poruchy (anémia, neutropénia) a metabolické poruchy (hyperlaktatémia, hyperlipazémia). Tieto účinky boli často prechodné. Zriedkavo boli zaznamenané neurologické poruchy s oneskoreným nástupom (hypertónia, konvulzia, abnormálne správanie). V súčasnosti nie je známe, či sú tieto neurologické poruchy prechodné alebo trvalé. Tieto zistenia sa majú vziať do úvahy pre každé dieťa vystavené nukleozidovým a nukleotidovým analógom *in utero*, u ktorého sa vyskytnú závažné klinické nálezy neznámej etiológie, a to hlavne neurologické nálezy. Tieto zistenia neovplyvňujú súčasné národné odporúčania pre použitie antiretrovírusovej terapie u gravidných žien na zabránenie vertikálneho prenosu HIV.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, bisfosfonátov, konzumácie alkoholu, závažnej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené

případy osteonekrózy u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou CART. Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Oportúnne infekcie

Pacientov treba upozorniť na to, že dolutegravir, lamivudín alebo akýkoľvek iný antiretrovírusový liek nevylieči infekciu HIV a že sa u nich naďalej môžu objavovať oportúnne infekcie a iné komplikácie infekcie HIV. Pacienti preto musia zostať pod starostlivým klinickým dohľadom lekárov, ktorí majú skúsenosti s liečbou týchto ochorení súvisiacich s HIV.

Podávanie osobám so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek

U pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí užívajú Dovato, sa môže vyskytnúť 1,6- až 3,3-krát vyššia expozícia lamivudínu (AUC) ako u pacientov s klírensom kreatinínu ≥ 50 ml/min. Nie sú k dispozícii žiadne údaje o bezpečnosti z randomizovaných kontrolovaných skúšaní, ktoré porovnávajú Dovato s jednotlivými liečivami u pacientov s klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí dostávali upravenú dávku lamivudínu. V pôvodných registračných skúšaniach s lamivudínom v kombinácii so zidovudínom boli vyššie expozície lamivudínu spojené s vyššou mierou hematologických toxicít (neutropénia a anémia), aj keď k vysadeniu pre neutropéniu alebo anémiu došlo u < 1 % pacientov. Môžu sa vyskytnúť ďalšie nežiaduce reakcie spojené s lamivudínom (ako sú poruchy gastrointestinálneho traktu a pečene).

Pacienti s ustáleným klírensom kreatinínu medzi 30 a 49 ml/min, ktorí užívajú Dovato, majú byť sledovaní z hľadiska nežiaducich reakcií spojených s lamivudínom, najmä z hľadiska hematologických toxicít. Ak sa objaví nová alebo sa zhorší existujúca neutropénia alebo anémia, je indikovaná úprava dávky lamivudínu, podľa informácií o dávkovaní lamivudínu, ktorá sa nedá dosiahnuť s Dovatom. Dovato sa má vysadiť a na vytvorenie liečebného režimu sa majú použiť jednotlivé liečivá.

Liekové interakcie

Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s rifampicínom, karbamazepínom, oxkarbazepínom, fenytoínom, fenobarbitalom, ľubovníkom bodkovaným, etravirínom (bez posilnených inhibítorov proteázy), efavirenzom, nevirapínom alebo tipranavirom/ritonavírom (pozri časť 4.5).

Dovato sa nemá podávať súbežne s antacidami obsahujúcimi polyvalentné katióny. Antacidá obsahujúce polyvalentné katióny sa odporúča užívať 2 hodiny po užití Dovata alebo 6 hodín pred jeho užitím (pozri časť 4.5).

Keď sa užívajú s jedlom, Dovato a výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa môžu užívať súbežne. Ak sa Dovato podáva nalačno, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa odporúča užívať 2 hodiny po užití Dovata alebo 6 hodín pred jeho užitím (pozri časť 4.5).

Dolutegravir zvýšil koncentrácie metformínu. Pri začatí a po ukončení súbežného podávania Dovata s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia (pozri časť 4.5). Metformín sa eliminuje obličkami, a preto je dôležité kontrolovať funkciu obličiek, ak sa podáva súbežne s Dovatom. Táto kombinácia môže zvýšiť riziko vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (štádium 3a, klírens kreatinínu 45 - 59 ml/min) a pri jej podávaní sa odporúča opatrnosť. Má sa dôsledne zvážiť zníženie dávky metformínu.

Kombinácia Dovata s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Dovato sa nemá užívať so žiadnym iným liekom obsahujúcim dolutegravir, lamivudín alebo emtricitabín s výnimkou prípadu, ak je indikovaná úprava dávky dolutegraviru z dôvodu liekových interakcií (pozri časť 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

S Dovatom sa neuskutočnili žiadne štúdie liekových interakcií. Dovato obsahuje dolutegravir a lamivudín, preto sú akékoľvek interakcie zistené pri týchto liečivách podávaných jednotlivo relevantné pre Dovato. Medzi dolutegravirom a lamivudínom sa nepredpokladajú žiadne klinicky významné liekové interakcie.

Vplyv iných liekov na farmakokinetiku dolutegraviru a lamivudínu

Dolutegravir sa eliminuje hlavne metabolizmom sprostredkovaným uridíndifosfát-glukuronozyltransferázou (UGT) 1A1. Dolutegravir je taktiež substrátom UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu zodpovedného za rezistenciu pri rakovine prsníka (breast cancer resistance protein, BCRP). Súbežné podávanie Dovata a iných liekov, ktoré inhibujú UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 a/alebo P-gp, preto môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Lieky, ktoré indukujú tieto enzýmy alebo transportéry, môžu znižovať plazmatickú koncentráciu dolutegraviru a znižovať terapeutický účinok dolutegraviru.

Absorpciu dolutegraviru znižujú niektoré antacidá obsahujúce katióny kovov a multivitamíny (pozri tabuľku 1).

Lamivudín sa vylučuje obličkami. Aktívne vylučovanie lamivudínu obličkami do moču je sprostredkované OCT2 a proteínmi extrúzie viacerých liekov a toxínov (multidrug and toxin extrusion proteins, MATE1 a MATE2-K). Preukázalo sa, že trimetoprim (inhibitor týchto liekových transportérov) zvyšuje plazmatické koncentrácie lamivudínu, výsledné zvýšenie však nebolo klinicky významné (pozri tabuľku 1). Dolutegravir je inhibitor OCT2 a MATE1; avšak podľa analýzy údajov naprieč štúdiami boli koncentrácie lamivudínu podobné bez ohľadu na to, či bol alebo nebol súbežne podávaný dolutegravir, čo svedčí o tom, že dolutegravir nemá žiadny významný vplyv na expozíciu lamivudínu v podmienkach *in vivo*. Lamivudín je tiež substrátom transportéra hepatálneho vychytávania OCT1. Keďže eliminácia lamivudínu pečeňou je menej významnou cestou jeho vylučovania, liekové interakcie spôsobené inhibíciou OCT1 pravdepodobne nie sú klinicky významné.

I keď lamivudín je substrátom BCRP a P-gp v podmienkach *in vitro*, vzhľadom na vysokú absolútnu biologickú dostupnosť (pozri časť 5.2) nie je pravdepodobné, že inhibitory týchto efluxných transportérov budú mať klinicky významný vplyv na koncentrácie lamivudínu.

Vplyv dolutegraviru a lamivudínu na farmakokinetiku iných liekov

V podmienkach *in vivo* dolutegravir nemal žiadny vplyv na midazolam, skúšobný substrát CYP3A4. Na základe údajov získaných *in vivo* a/alebo *in vitro* sa neočakáva, že dolutegravir ovplyvňuje farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi nejakého významného enzýmu alebo transportéra, ako napríklad CYP3A4, CYP2C9 a P-gp (viac informácií, pozri časť 5.2).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval renálne transportéry OCT2 a MATE1. V podmienkach *in vivo* bol u pacientov pozorovaný 10 - 14 % pokles klirensu kreatinínu (vylúčené množstvo závisí od transportu OCT2 a MATE1). V podmienkach *in vivo* dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OCT2 a/alebo MATE1 (napr. fampridín [známy aj ako dalfampridín], metformín) (pozri tabuľku 1 a časť 4.3).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir inhiboval transportéry organických aniónov OAT1 a OAT3, ktoré sú zodpovedné za vychytávanie v obličkách. Na základe nedostatočného účinku na *in vivo* farmakokinetiku substrátu OAT tenofoviru je inhibícia OAT1 *in vivo* nepravdepodobná. Inhibícia OAT3 *in vivo* sa nesledovala. Dolutegravir môže zvyšovať plazmatické koncentrácie liekov, ktorých vylučovanie závisí od OAT3.

V podmienkach *in vitro* lamivudín bol inhibítorom OCT1 a OCT2; klinické dôsledky nie sú známe.

Preukázané a teoretické interakcie s vybranými antiretrovirotikami a s neantiretrovírusovými liekmi sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi dolutegravirom, lamivudínom a súbežne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke 1 (zvýšenie je označené ako „↑“, zníženie ako „↓“, bez zmeny ako „↔“, plocha pod časovou krivkou koncentrácie ako „AUC“, maximálna pozorovaná koncentrácia ako „C_{max}“, koncentrácia na konci dávkovacieho intervalu ako „C_τ“). Táto tabuľka sa nemá považovať za úplnú, ale reprezentujúcu sledované liekové skupiny.

Tabuľka 1: Liekové interakcie

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antiretrovírusové lieky		
<i>Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy</i>		
Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Etravirín ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy znížil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru. Odporúčaná dávka dolutegraviru pre pacientov užívajúcich etravirín bez posilnených inhibítorov proteázy je 50 mg dvakrát denne. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania etravirínu bez posilnených inhibítorov proteázy (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Lopinavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir+etravirín/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ Etravirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Efavirenz ↔ (historické kontroly) (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s efavirenzom. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania efavirensu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Nevirapín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa podobné zníženie expozície ako sa pozorovalo pri efavirenze, v dôsledku indukcie)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s nevirapínom. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania nevirapínu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Rilpivirín/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Rilpivirín ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)</i>		
Tenofovir dizoproxyl Emtricitabín, didanozín, stavudín, tenofovir alafenamid, zidovudín	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Tenofovir ↔ Interakcia sa nesledovala.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky, keď sa Dovato podáva v kombinácii s tenofovirom, didanozínom, stavudínom alebo zidovudínom. Dovato sa neodporúča používať v kombinácii s liekmi obsahujúcimi emtricitabín, keďže lamivudín (v Dovate) aj emtricitabín sú analógmi cytidínu (t. j. riziko intracelulárnych interakcií), pozri časť 4.4.
<i>Inhibítory proteázy</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Atazanavir ↔ (historické kontroly) (inhibícia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Atazanavir+ ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Atazanavir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
	Ritonavir ↔	
Tipranavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Tipranavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s tipranavirom/ritonavikom. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania tipranaviru/ritonaviru (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Fosamprenavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Fosamprenavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Fosamprenavir/ritonavir znižujú koncentrácie dolutegraviru, ale na základe obmedzených údajov to nevedlo k zníženej účinnosti v štúdiách fázy III. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Lopinavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Lopinavir ↔ Ritonavir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Darunavir+ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Darunavir ↔ Ritonavir ↔ (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Iné antivírusové liečivá		
Daklatasvir/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Daklatasvir ↔	Daklatasvir neovplyvnil plazmatickú koncentráciu dolutegraviru v klinicky významnej miere. Dolutegravir neovplyvnil plazmatickú koncentráciu daklatasviru. Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Ledipasvir/sofosbuvir/ lamivudín (s abakavirom)	Lamivudín ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Sofosbuvir/velpatasvir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ Sofosbuvir ↔ Velpatasvir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Ribavirín	Interakcia sa nesledovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Antiinfekčné lieky		
Trimetoprim/sulfametoxazol (kotrimoxazol)/lamivudín (160 mg/800 mg jedenkrát denne počas 5 dní/300 mg jednorazová dávka)	Lamivudín: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Trimetoprim: AUC ↔ Sulfametoxazol: AUC ↔ (inhibícia transportérov organických katiónov)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Antimykobakteriálne lieky		
Rifampicín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s rifampicínom. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania rifampicínu (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Rifabutín/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Antikonvulzíva		
Karbamazepín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito induktormi metabolických enzýmov. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania týchto induktorov metabolických enzýmov (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
Fenobarbital/dolutegravir Fenytoín/dolutegravir Oxkarbazepín/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa, očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne).	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s týmito induktormi metabolických enzýmov. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania týchto induktorov metabolických enzýmov (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
Antihistaminiká (antagonisty histamínových H₂-receptorov)		
Ranitidín	Interakcia sa nesledovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Cimetidín	Interakcia sa nesledovala. Klinicky významná interakcia je nepravdepodobná.	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
Cytotoxiká		
Kladribín/lamivudín	Interakcia sa nesledovala. Lamivudín inhibuje <i>in vitro</i> intracelulárnu fosforyláciu kladribínu, čo vedie k možnému riziku straty účinnosti kladribínu v prípade, že sa táto kombinácia podáva v klinických podmienkach. Niektoré klinické zistenia podporujú aj možnú interakciu medzi lamivudínom a kladribínom.	Súbežné použitie Dovata s kladribínom sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Rôzne		
<i>Sorbitol</i>		
Roztok sorbitolu (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/lamivudín	Jednorazová 300 mg dávka perorálneho roztoku lamivudínu. Lamivudín: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Keď je to možné, vyhnite sa dlhodobému súbežnému podávaniu Dovata s liekmi obsahujúcimi sorbitol alebo iné osmoticky pôsobiace polyalkoholy alebo monosacharidové alkoholy (napr. xylitol, manitol, laktitol, maltitol). Zvážte častejšie kontrolovanie vírusovej záťaže HIV-1, keď nie je možné vyhnúť sa dlhodobému súbežnému podávaniu.
<i>Blokátory draslíkových kanálov</i>		
Fampridín (známy aj ako dalfampridín)/dolutegravir	Fampridín ↑	Súbežné podávanie dolutegraviru môže zapríčiniť záchvaty kŕčov z dôvodu zvýšenej plazmatickej koncentrácie fampridínu spôsobenej inhibíciou transportéra OCT2; súbežné podávanie sa nesledovalo. Súbežné podávanie fampridínu s Dovatom je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Antacidá a výživové doplnky</i>		
Antacidá obsahujúce horčík/hliník/dolutedgravir	Dolutedgravir ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	Antacidá obsahujúce horčík/hliník sa majú užívať v dostatočnom časovom odstupe od podania Dovata (minimálne 2 hodiny po jeho užití alebo 6 hodín pred jeho užitím).
Výživové doplnky obsahujúce vápnik/dolutedgravir (užívanie nalačno)	Dolutedgravir ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	- Keď sa užívajú s jedlom, Dovato a výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík sa môžu užívať súbežne. - Ak sa Dovato užíva nalačno, takéto výživové doplnky sa majú užívať minimálne 2 hodiny po užití Dovata alebo 6 hodín pred jeho užitím.
Výživové doplnky obsahujúce železo/dolutedgravir (užívanie nalačno)	Dolutedgravir ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	Uvedené zníženia expozície dolutedgraviru boli pozorované, keď sa dolutedgravir a tieto výživové doplnky užívali nalačno. Keď sa užívali s jedlom, zmeny expozície po súbežnom užití výživových doplnkov obsahujúcich vápnik alebo železo boli modifikované vplyvom jedla, čo malo za následok expozíciu podobnú tej, ktorá sa dosiahla po podávaní dolutedgraviru nalačno.
Multivitamíny (obsahujúce vápnik, železo alebo horčík)/dolutedgravir (užívanie nalačno)	Dolutedgravir ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Komplexná väzba na polyvalentné ióny)	
<i>Inhibitory protónovej pumpy</i>		
Omeprazol	Dolutedgravir ↔	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Kortikosteroidy</i>		
Prednizón/dolutedgravir	Dolutedgravir ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Nie je potrebná žiadna úprava dávky.
<i>Antidiabetiká</i>		
Metformín/dolutedgravir	Metformín ↑ Dolutedgravir ↔ Pri súbežnom podávaní dolutedgraviru 50 mg jedenkrát denne: Metformín AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % Pri súbežnom podávaní dolutedgraviru 50 mg dvakrát denne: Metformín AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	Pri začatí a po ukončení súbežného podávania Dovata s metformínom sa má zvážiť úprava dávky metformínu, aby sa udržala glykemická kompenzácia. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa má zvážiť úprava dávky metformínu, ak sa podáva súbežne s Dovatom, kvôli zvýšenému riziku vzniku laktátovej acidózy u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v dôsledku zvýšenej koncentrácie metformínu (pozri časť 4.4).

Lieky podľa terapeutických oblastí	Interakcia Zmena geometrického priemeru (%)	Odporúčania týkajúce sa súbežného podávania
<i>Rastlinné lieky</i>		
Eubovník bodkovaný/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Nesledovalo sa. Očakáva sa zníženie v dôsledku indukcie enzýmov UGT1A1 a CYP3A, očakáva sa podobné zníženie expozície, aké sa pozorovalo pri karbamazepíne).	Odporúčaná dávka dolutegraviru je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s ľubovníkom bodkovaným. Keďže Dovato je tableta s fixnou kombináciou, má sa podávať dodatočná 50 mg tableta dolutegraviru, približne 12 hodín po užití Dovata, počas trvania súbežného podávania ľubovníka bodkovaného (pre túto úpravu dávky je k dispozícii osobitná lieková forma dolutegraviru, pozri časť 4.2).
<i>Perorálne kontraceptíva</i>		
Etinylestradiol (EE) a norgestromín (NGMN)/dolutegravir	Účinok dolutegraviru: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % Účinok dolutegraviru: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	Dolutegravir nemal žiadny farmakodynamický účinok na luteinizačný hormón (LH), folikuly stimulujúci hormón (FSH) a gestagén. Nie je potrebná žiadna úprava dávky perorálnych kontraceptív, keď sa podávajú súbežne s Dovatom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené o možnom riziku porúch neurálnej trubice v súvislosti s dolutegravirom (zložka Dovata, pozri nižšie), čo zahŕňa zváženie účinných antikoncepčných opatrení.

Ak žena plánuje tehotenstvo, prínosy a riziká pokračovania v liečbe Dovatom sa majú s pacientkou prediskutovať.

Gravidita

Bezpečnosť a účinnosť režimu s dvojkombináciou neboli sledované v období gravidity.

Skúsenosti u ľudí získané v štúdiu zameranej na monitorovanie výsledkov pôrodov Botswane ukazujú malé zvýšenie výskytu porúch neurálnej trubice; 7 prípadov na 3 591 pôrodov (0,19 %; 95 % IS: 0,09 %, 0,40 %) u matiek, ktoré boli v čase počatia liečené režimami obsahujúcimi dolutegravir, v porovnaní s 21 prípadmi na 19 361 pôrodov (0,11 %; 95 % IS: 0,07 %, 0,17 %) u žien, ktoré boli v čase počatia liečené režimami, ktoré neobsahovali dolutegravir.

Výskyt porúch neurálnej trubice sa vo všeobecnej populácii pohybuje v rozmedzí 0,5 - 1 prípad na 1 000 živonarodených detí (0,05 - 0,1 %). K poruchám neurálnej trubice väčšinou dochádza počas prvých 4 týždňov embryonálneho vývinu po počatí (približne 6 týždňov po poslednej menštruácii). Ak sa potvrdí tehotenstvo v prvom trimestri počas liečby Dovatom, s pacientkou sa majú prediskutovať prínosy a riziká pokračovania v liečbe Dovatom v porovnaní s prechodom na iný antiretrovírusový režim, pričom sa má vziať do úvahy gestačný vek a kritické časové obdobie rozvoja porúch neurálnej trubice.

Analyzované údaje z Antiretroviral Pregnancy Registry (t. j. register, ktorý zahŕňa údaje o expozícii antiretrovírikám v období tehotenstva na účely hodnotenia potenciálnej teratogenity týchto liekov) nepoukazujú na zvýšené riziko závažných vrodených chýb u viac ako 600 žien vystavených dolutegraviru počas tehotenstva, ale v súčasnosti nepostačujú na riešenie rizika porúch neurálnej trubice.

V štúdiách reprodukčnej toxicity vykonaných s dolutegravirom na zvieratách neboli zistené žiadne nežiaduce vplyvy na vývin vrátane porúch neurálnej trubice (pozri časť 5.3).

Po expozícii dolutegraviru v druhom a treťom trimestri tehotenstva nevyplynuli z viac ako 1 000 výsledkov žiadne dôkazy o zvýšenom riziku toxicity pre plod/novorodenca. Dovato sa môže počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva používať v prípade, ak očakávaný prínos liečby pre matku prevyšuje potenciálne riziká pre plod.

Dolutegravir u ľudí prechádza placentou. U gravidných žien žijúcich s HIV bol medián koncentrácie dolutegraviru v pupočníkovej krvi plodu približne 1,3-krát vyšší v porovnaní s periférnou plazmatickou koncentráciou matky.

Nie sú k dispozícii dostatočné informácie o účinkoch dolutegraviru na novorodencov.

Veľké množstvo údajov o použití lamivudínu u tehotných žien (viac ako 5 200 ukončených gravidít po expozícii liečivu v prvom trimestri) nepoukazuje na malformácie.

V štúdiách na zvieratách sa preukázalo, že lamivudín môže inhibovať replikáciu DNA v bunke (pozri časť 5.3). Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Mitochondriálna dysfunkcia

V podmienkach *in vitro* a *in vivo* sa preukázalo, že nukleozidové a nukleotidové analógy spôsobujú rôzny stupeň mitochondriálneho poškodenia. Mitochondriálna dysfunkcia bola hlásená u HIV-negatívnych dojčiat vystavených účinkom nukleozidových analógov *in utero* a/alebo postnatálne (pozri časť 4.4).

Dojčenie

Dolutegravir sa v malom množstve vylučuje do ľudského mlieka (preukázaný medián pomeru medzi koncentráciou dolutegraviru v materskom mlieku a v plazme matky bol 0,033). K dispozícii nie sú dostatočné informácie o účinkoch dolutegraviru na novorodencov/dojčatá.

Na základe údajov získaných u viac ako 200 párov matka/dieťa, pričom matka bola liečená na infekciu HIV, sa zistilo, že koncentrácie lamivudínu v sére dojčených detí matiek liečených na infekciu HIV boli veľmi nízke (< 4 % koncentrácií v sére matiek) a postupne klesali na nezistiteľné hladiny, keď dojčené deti dosiahli vek 24 týždňov. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti lamivudínu, keď sa podáva deťom mladším ako tri mesiace.

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o vplyve dolutegraviru alebo lamivudínu na fertilitu mužov alebo žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali žiadny vplyv dolutegraviru alebo lamivudínu na samčiu ani samičiu fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Dovato nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba informovať, že počas liečby dolutegravirom boli hlásené závraty a somnolencia. Pri posudzovaní schopnosti pacienta viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na Dovato.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami sú bolesť hlavy (3%), hnačka (2%), nauzea (2%) a insomniá (2%).

Najzávažnejšou nežiaducou reakciou hlásenou počas podávania dolutegraviru bola reakcia z precitlivenosti, ktorá zahŕňala vyrážku a závažné účinky na pečeň (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa zistili v klinických štúdiách a v rámci skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 2 podľa telesného systému, triedy orgánov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov)

Tabuľka 2: Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií na Dovato založený na skúsenostiach s Dovatom a jeho jednotlivými liečivami z klinickej štúdie a z obdobia po uvedení lieku na trh

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému:</i>	
Menej časté:	neutropénia, anémia, trombocytopenia
Veľmi zriedkavé:	čistá aplázia červených krviniek
<i>Poruchy imunitného systému:</i>	
Menej časté:	precitlivenosť (pozri časť 4.4), syndróm imunitnej reaktívácie (pozri časť 4.4)
<i>Poruchy metabolizmu a výživy:</i>	
Veľmi zriedkavé:	laktátová acidóza
<i>Psychické poruchy:</i>	
Časté:	depresia, úzkosť, insomniá, nezvyčajné sny
Menej časté:	samovražedné myšlienky*, pokus o samovraždu*, panický záchvat
	* najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze.

Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Zriedkavé:	dokonaná samovražda* *najmä u pacientov s depresiou alebo psychiatrickým ochorením v predchádzajúcej anamnéze.
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Veľmi časté:	bolesť hlavy
Časté:	závraty, somnolencia
Veľmi zriedkavé:	periférna neuropatia, parestézia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu:</i>	
Veľmi časté:	nauzea, hnačka
Časté:	vracanie, flatulencia, bolesť brucha/brušný dyskomfort
Zriedkavé:	pankreatitída
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest:</i>	
Časté:	zvýšenie hladín alanínaminotransferázy (ALT) a/alebo aspartátaminotransferázy (AST)
Menej časté:	hepatitída
Zriedkavé	akútne zlyhanie pečene ¹ , zvýšená hladina bilirubínu ²
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva:</i>	
Časté:	vyrážka, pruritus, alopecia
Zriedkavé:	angioedém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:</i>	
Časté:	artralgia, svalové poruchy (vrátane myalgie)
Zriedkavé:	rabdomyolýza
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:</i>	
Časté:	únavu
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia:</i>	
Časté:	zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy (CPK), zvýšenie telesnej hmotnosti
Zriedkavé:	zvýšenie hladiny amylázy
<p>¹ Táto nežiaduca reakcia sa zistila v rámci sledovania dolutegraviru v kombinácii s inými antiretrovirotikami (ARV) po jeho uvedení na trh. Frekvencia kategórie „zriedkavé“ bola odhadnutá na základe hlásení získaných po uvedení lieku na trh.</p> <p>² V kombinácii so zvýšenými hladinami transamináz.</p>	

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Zmeny v laboratórnych biochemických parametroch

Dolutegravir sa spájal so zvýšeniami hladiny kreatinínu v sére, ku ktorým došlo v priebehu prvého týždňa liečby, keď sa podávali s inými antiretrovírusovými liekmi. V priebehu prvých štyroch týždňov liečby dolutegravirom a lamivudínom došlo k zvýšeniam hladiny kreatinínu v sére, ktoré zostali stabilné počas 48 týždňov. V súhrnne hodnotených štúdiách GEMINI sa po 48 týždňoch liečby pozorovala priemerná zmena oproti východiskovej hodnote o 10,3 $\mu\text{mol/l}$ (rozmedzie: -36,3 $\mu\text{mol/l}$ až 55,7 $\mu\text{mol/l}$). Tieto zmeny súvisia s inhibičným účinkom dolutegraviru na transportéry kreatinínu v obličkových tubuloch. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné a neodrážajú zmenu v rýchlosti glomerulárnej filtrácie.

Súbežná infekcia vírusom hepatitídy B alebo C

Do štúdií fázy III s dolutegravirom ako jediným liečivom mohli byť zaradení pacienti so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C, pokiaľ ich východiskové hodnoty biochemických vyšetrení funkcie pečene neprekračovali 5-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (upper limit of normal, ULN). Bezpečnostný profil u pacientov súbežne infikovaných vírusom hepatitídy B a/alebo C bol celkovo podobný ako bezpečnostný profil pozorovaný u pacientov bez súbežnej infekcie vírusom hepatitídy B a/alebo C, hoci výskyt abnormalít AST a ALT bol vyšší v podskupine pacientov so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C vo všetkých liečebných skupinách. Na začiatku liečby dolutegravirom boli pozorované vzostupy biochemických parametrov funkcie pečene zodpovedajúce syndrómu imunitnej reaktívacie u niektorých osôb so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B a/alebo C, najmä u tých, u ktorých bola liečba proti hepatitíde B vysadená (pozri časť 4.4).

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Osteonekróza

Hlásené boli prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou CART. Frekvencia výskytu osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV-infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže v čase začatia kombinovanej antiretrovírusovej liečby (CART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne infekcie. Hlásené boli aj autoimunitné poruchy (ako napríklad Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); hlásený čas ich vzniku je však premenlivejší a tieto nežiaduce udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

K dispozícii nie sú žiadne údaje z klinických štúdií týkajúce sa účinkov Dovata v pediatrickej populácii. Jeho jednotlivé liečivá sa skúmali u dospievajúcich (12- až 17-ročných).

Na základe obmedzených dostupných údajov o dolutegravire ako jedinom liečive alebo lamivudíne ako jedinom liečive podávanom v kombinácii s inými antiretrovírotikami na liečbu dospievajúcich (12- až 17-ročných) sa nezistili žiadne ďalšie typy nežiaducich reakcií okrem tých, ktoré sa pozorovali v populácii dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Po akútnom predávkovaní dolutegravirom alebo lamivudínom sa nezistili žiadne špecifické príznaky alebo prejavy okrem tých, ktoré sú uvedené ako nežiaduce reakcie.

K dispozícii nie je špecifická liečba predávkovania Dovatom. Ak dôjde k predávkovaniu, pacient má podľa potreby dostať podpornú liečbu spojenú s náležitým sledovaním. Keďže lamivudín sa dá odstrániť dialýzou, pri liečbe predávkovania sa môže použiť kontinuálna hemodialýza, hoci sa jej použitie nesledovalo. Keďže dolutegravir sa vo vysokej miere viaže na plazmatické bielkoviny, je nepravdepodobné, že sa významne odstraňuje dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, antivirotiká na liečbu infekcie HIV, kombinácie. ATC kód: J05AR25

Mechanizmus účinku

Dolutegravir inhibuje HIV integrázu naviazaním sa na aktívne miesto integrázy a blokovaním fázy transferu vlákien pri integrácii retrovirusovej kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá je nevyhnutná pre replikačný cyklus HIV.

Lamivudín, cez jeho aktívne metabolity 5'-trifosfáty (TP) (analog cytidínu), inhibuje reverznú transkriptázu HIV-1 a HIV-2 prostredníctvom inkorporácie jeho monofosfátovej formy do reťazca vírusovej DNA, čo vedie k ukončeniu tohto reťazca. Trifosfátové formy lamivudínu vykazujú významne menšiu afinitu k DNA-polymerázam hostiteľskej bunky.

Farmakodynamické účinky

Antivírusová aktivita v bunkovej kultúre

Dolutegravir a lamivudín preukázateľne inhibujú replikáciu laboratórných kmeňov a klinických izolátov HIV v niekoľkých bunkových typoch vrátane transformovaných T-bunkových línií, línií odvodených od monocytov/makrofágov a primárnych kultúr aktivovaných mononukleárných buniek periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) a monocytov/makrofágov. Koncentrácia liečiva potrebná na ovplyvnenie replikácie vírusu o 50 % (IC₅₀ - polovičná maximálna inhibičná koncentrácia) sa líšila v závislosti od vírusu a typu hostiteľskej bunky.

Hodnota IC₅₀ dolutegraviru v rôznych laboratórných kmeňoch pri použití PBMC bola 0,5 nmol/l a pri použití MT-4 buniek sa pohybovala v rozmedzí od 0,7 do 2 nmol/l. Podobné hodnoty IC₅₀ sa pozorovali pre klinické izoláty bez akéhokoľvek významného rozdielu medzi podtypmi; v skupine 24 HIV-1 izolátov podtypov (clades) A, B, C, D, E, F a G a skupiny O bola priemerná hodnota IC₅₀ 0,2 nmol/l (rozmedzie 0,02 - 2,14). Priemerná hodnota IC₅₀ pre 3 HIV-2 izoláty bola 0,18 nmol/l (rozmedzie 0,09 - 0,61).

Medián alebo priemer hodnôt IC₅₀ lamivudínu proti laboratórnym kmeňom HIV-1 sa pohyboval v rozmedzí od 0,007 do 2,3 μmol/l. Priemerná hodnota IC₅₀ lamivudínu proti laboratórnym kmeňom HIV-2 (LAV2 a EHO) sa pohybovala v rozmedzí od 0,16 do 0,51 μmol/l. Hodnoty IC₅₀ lamivudínu proti podtypom HIV-1 (A-G) sa pohybovali v rozmedzí od 0,001 do 0,170 μmol/l, proti podtypom

skupiny O od 0,030 do 0,160 $\mu\text{mol/l}$ a proti izolátom HIV-2 od 0,002 do 0,120 $\mu\text{mol/l}$ v mononukleárných bunkách periférnej krvi.

Izoláty HIV-1 (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; a podtyp C alebo CRF_AC, n = 13) získané od 37 neliečených pacientov v Afrike a Ázii boli citlivé na lamivudín (násobné zmeny hodnoty $\text{IC}_{50} < 3,0$). Izoláty zo skupiny O získané od pacientov bez predchádzajúcej antivírusovej liečby, pri ktorých sa testovala účinnosť lamivudínu, boli vysoko citlivé.

Vplyv ľudskeho séra

V 100 % ľudskom sére bol priemerný posun v účinnosti dolutegraviru 75-násobný, čo viedlo k hodnote IC_{90} upravenej vzhľadom na bielkoviny rovnajúcej sa 0,064 $\mu\text{g/ml}$. Lamivudín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok a obmedzenú väzbu na plazmatické bielkoviny (menšiu ako 36 %).

Rezistencia

Dovato je indikovaný, keď nie je prítomná preukázaná alebo suspektná rezistencia na inhibítor integrázy ani na lamivudín (pozri časť 4.1). Informácie o rezistencii v podmienkach *in vitro* a skríženej rezistencii na iné látky zo skupiny inhibítorov integrázy a NRTI si prečítajte, prosím, v súhrnoch charakteristických vlastností liekov pre dolutegravir a lamivudín.

U žiadneho z dvanástich osôb v skupine s dolutegravirom plus lamivudínom ani u deviatich osôb v skupine s dolutegravirom plus tenofovir dizoproxylom/emtricitabínom FDC, ktorí splnili kritériá pre predčasné ukončenie účasti na štúdiu z dôvodu virologického zlyhania až do 144. týždňa v štúdiách GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543), sa nezistila rezistencia na inhibítory integrázy alebo na NRTI vznikajúca počas liečby.

U predtým neliečených pacientov, ktorým bol podávaný dolutegravir + 2 nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NRTI) v štúdiách fázy IIb a fázy III, sa nepozoroval žiadny vývoj rezistencie na inhibítory integrázy ani na NRTI (n = 1 118, sledovanie trvajúce 48 - 96 týždňov).

Účinky na elektrokardiogram

Pri dávkach dolutegraviru približne 3-násobne prekračujúcich klinickú dávku sa nepozorovali významné účinky na QTc interval. S lamivudínom sa podobná štúdia neuskutočnila.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby

Účinnosť Dovata podporujú údaje z 2 identických 148-týždňových, randomizovaných, dvojito zaslepených, multicentrických, kontrolovaných klinických skúšaní fázy III s paralelným usporiadaním skupín, zameraných na noninferioritu, GEMINI-1 (204861) a GEMINI-2 (205543). V týchto klinických skúšaníach dostalo liečbu celkovo 1 433 dospelých osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli bez predchádzajúcej antiretrovirusovej liečby. Zaradené osoby mali pri skríningu hodnotu plazmatickej HIV-1 RNA rovnú 1 000 kópiám/ml až $\leq 500\,000$ kópiám/ml. Osoby boli randomizované na režim s dvojkombináciou obsahujúcou buď dolutegravir 50 mg plus lamivudín 300 mg jedenkrát denne, alebo dolutegravir 50 mg plus tenofovir dizoproxyl/emtricitabín 245/200 mg jedenkrát denne. Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti v každom klinickom skúšaní GEMINI bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus pre ITT-E populáciu (t. j. intent-to-treat exposed = všetci randomizovaní pacienti, ktorí boli vystavení skúšanej liečbe)). Dvojito zaslepená liečba pokračovala až do 96. týždňa a po nej nasledovala otvorená liečba až do 148. týždňa.

Podľa analýzy súhrnných údajov bol na začiatku štúdie medián veku osôb 33 rokov, 15 % bolo žien, 69 % bolo belochov, 9 % malo infekciu HIV v štádiu 3 (AIDS) podľa CDC, 20 % malo

HIV-1 RNA > 100 000 kópií/ml a 8 % malo počet CD4+ buniek nižší ako 200 buniek na mm³; tieto charakteristiky boli medzi štúdiami a medzi liečebnými skupinami podobné.

V primárnej analýze vykonanej v 48. týždni bol dolutegravir plus lamivudín noninferiórny v porovnaní s dolutegravirom plus fixnou kombináciou (fixed-dose combination, FDC) tenofovir dizoproxyly/emtricitabínu v štúdiách GEMINI-1 a GEMINI-2. Toto zistenie podporuje analýza súhrnných údajov, pozri tabuľku 3.

Tabuľka 3 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdiách GEMINI v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus)

	Súhrnné údaje* zo štúdií GEMINI-1 a GEMINI-2	
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	91 %	93 %
Rozdiel medzi liečbami † (95 % intervaly spoľahlivosti)	-1,7 (-4,4; 1,1)	
Neprítomnosť virologickej odpovede	3 %	2 %
Dôvody		
Výsledky v hodnotenom období boli ≥ 50 kópií/ml	1 %	< 1 %
Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti	< 1 %	< 1 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov v čase, keď výsledky boli ≥ 50 kópií/ml	< 1 %	< 1 %
Zmena ART	< 1 %	< 1 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	6 %	5 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdiu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	1 %	2 %
Ukončenie účasti na štúdiu z iných dôvodov	4 %	3 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	< 1 %	0 %
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml podľa východiskových kovariantov		
	n/N (%)	n/N (%)
Východisková plazmatická vírusová záťaž (kópie/ml)		
≤ 100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
> 100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
Východiskový počet CD4+ (bunky/mm³)		
≤ 200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
> 200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
Podtyp HIV-1		
B	424 / 467 (91 %)	452 / 488 (93 %)
A	84 / 86 (98 %)	74 / 78 (95 %)
Iné	147 / 163 (90%)	143 / 151 (95 %)
Pohlavie		
Mužské	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Ženské	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
Rasa		
Biela	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Afroamerický/africký pôvod/iné	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

* Výsledky analýzy súhrnných údajov sú v zhode s výsledkami jednotlivých štúdií, v ktorých bol splnený primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (rozdiel v percentuálnom podiele osôb s plazmatickou HIV-1 RNA < 50 kópií/ml v 48. týždni na základe „Snapshot“ algoritmu pre dolutegravir plus lamivudín oproti dolutegraviru plus FDC tenofovir dizoproxyly/emtricitabínu). Upravený rozdiel bol -2,6 (95 % IS: -6,7; 1,5) v GEMINI-1 a -0,7 (95 % IS: -4,3; 2,9) v GEMINI-2, a to pri vopred určenej hranici noninferiority rovnej 10 %.

† Na základe CMH-stratifikovanej analýzy po úprave vzhľadom na nasledovné východiskové stratifikačné faktory: plazmatická HIV-1 RNA (≤ 100 000 kópií/ml vs > 100 000 kópií/ml) a počet CD4+ buniek (≤ 200 buniek/mm³ vs > 200 buniek/mm³). Analýza súhrnných údajov bola taktiež stratifikovaná podľa štúdie. Pri hodnotení sa použila hranica noninferiority rovná 10 %.

N = počet osôb v každej liečebnej skupine

Po 96 týždňoch a po 144 týždňoch v štúdiách GEMINI bola dolná hranica 95 % intervalu spoľahlivosti pre upravený rozdiel medzi liečbami u percentuálneho podielu osôb s HIV-1 RNA < 50 kópií/ml („Snapshot“) vyššia ako hranica noninferiority rovná -10 %, a to v jednotlivých štúdiách, ako aj v analýze súhrnných údajov, pozri tabuľku 4.

Tabuľka 4 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdiách GEMINI v 96. týždni a v 144. týždni („Snapshot“ algoritmus)

	Súhrnné údaje* zo štúdií GEMINI-1 a GEMINI-2			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	96. týždeň		144. týždeň	
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml	86 %	90 %	82 %	84 %
Rozdiel medzi liečbami † (95 % intervaly spoľahlivosti)	-3,4 % (-6,7; 0,0)		-1,8 % (-5,8; 2,1)	
Neprítomnosť virologickej odpovede	3 %	2 %	3 %	3 %
<u>Dôvody</u>				
Výsledky v hodnotenom období boli ≥ 50 kópií/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov v čase, keď výsledky boli ≥ 50 kópií/ml	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Zmena ART	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 96. týždni/144. týždni	11 %	9 %	15 %	14 %
<u>Dôvody</u>				
Ukončenie účasti na štúdiu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	3 %	3 %	4 %	4 %
Ukončenie účasti na štúdiu z iných dôvodov	8 %	5 %	11 %	9 %
Strata zo sledovania („loss to follow-up“)	3 %	1 %	3 %	3 %
Odvolať súhlasu s účasťou na štúdiu	3 %	2 %	4 %	3 %
Odchýlky od protokolu	1 %	1 %	2 %	1 %
Rozhodnutie lekárov	1 %	< 1 %	2 %	1 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	0 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %

* Výsledky analýzy súhrnných údajov sú v zhode s výsledkami jednotlivých štúdií.

† Na základe CMH-stratifikovanej analýzy po úprave vzhľadom na nasledovné východiskové stratifikačné faktory: plazmatická HIV-1 RNA ($\leq 100\,000$ kópií/ml vs $> 100\,000$ kópií/ml) a počet CD4+ buniek (≤ 200 buniek/mm³ vs > 200 buniek/mm³). Analýza súhrnných údajov bola taktiež stratifikovaná podľa štúdie. Pri hodnotení sa použila hranica noninferiority rovná 10 %.

N = počet osôb v každej liečebnej skupine

Priemerné zvýšenie počtu CD4+ T-lymfocytov dosiahnuté až do 144. týždňa sa rovnalo 302 bunkám/mm³ v skupine s dolutegravirom plus lamivudínom a 300 bunkám/mm³ v skupine s dolutegravirom plus tenofovirom/emtricitabínom.

Virologicky suprimované osoby

Účinnosť dolutegraviru/lamivudínu u virologicky suprimovaných osôb podporujú údaje z randomizovaného, otvoreného klinického skúšania (TANGO [204862]). V tejto štúdiu dostalo liečbu celkovo 741 dospelých osôb infikovaných HIV-1, ktorí nemali preukázanú rezistenciu na NRTI ani

na inhibítor integrázy (integrase inhibitor, INSTI) a u ktorých pretrvávala virologická supresia na stabilnom režime založenom na tenofovir-alfenamide (tenofovir alafenamide based regimen, TBR). Osoby boli randomizované v pomere 1:1 na podávanie FDC dolutegraviru/lamivudínu, alebo na pokračovanie v TBR počas až 200 týždňov. Randomizácia bola stratifikovaná podľa liekovej skupiny hlavného lieku základného režimu (inhibítor proteázy [protease inhibitor, PI], INSTI alebo nenukleozidový inhibítor reverznej transkriptázy [non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, NNRTI]). Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml (neprítomnosť virologickej odpovede) podľa kategórie „Snapshot“ algoritmu FDA (Food and Drug Agency; americký Úrad pre kontrolu potravín a liekov) v 48. týždni (po úprave vzhľadom na stratifikačný faktor randomizácie).

Na začiatku štúdie bol medián veku osôb 39 rokov, 8 % bolo žien a 21 % bolo inej ako belošskej rasy, 5 % malo infekciu HIV v štádiu C (AIDS) podľa CDC a 98 % osôb malo východiskový počet CD4+ buniek ≥ 200 buniek/mm³; tieto charakteristiky boli medzi liečebnými skupinami podobné. Osoby dostávali ART počas mediánu približne 3 rokov pred 1. dňom štúdie. Približne 80 % osôb bolo pri zaradení do štúdie na TBR založenom na INSTI (hlavne elvitegravir/c).

V primárnej analýze vykonanej v 48. týždni bol dolutegravir/lamivudín noninferiorný v porovnaní s TBR, pričom u < 1 % osôb v oboch liečebných skupinách došlo k virologickému zlyhaniu (HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml) (tabuľka 5).

Tabuľka 5 Virologické výsledky randomizovanej liečby v štúdiu TANGO v 48. týždni („Snapshot“ algoritmus)

	DTG/3TC N = 369	TBR N = 372
HIV-1 RNA < 50 kópií/ml*	93 %	93 %
Neprítomnosť virologickej odpovede (≥ 50 kópií/ml)**	< 1 %	< 1 %
Rozdiel medzi liečbami[†] (95 % intervaly spoľahlivosti)	-0,3 (-1,2; 0,7)	
Dôvody pre neprítomnosť virologickej odpovede:		
Výsledky v hodnotenom období boli ≥ 50 kópií/ml	0 %	0 %
Ukončenie liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti	0 %	< 1 %
Ukončenie liečby z iných dôvodov v čase, keď výsledky boli ≥ 50 kópií/ml	< 1 %	0 %
Zmena ART	0 %	0 %
Žiadne virologické údaje pre analýzu v 48. týždni	7 %	6 %
Dôvody		
Ukončenie účasti na štúdiu z dôvodu nežiaducej udalosti alebo smrti	3 %	< 1 %
Ukončenie účasti na štúdiu z iných dôvodov	3 %	6 %
Chýbajúce údaje počas tohto obdobia, ale pokračujúca účasť na štúdiu	0 %	< 1 %

*Na základe hranice noninferiority rovnej 8 % je DTG/3TC noninferiorný v porovnaní s TBR v 48. týždni v sekundárnej analýze (percentuálny podiel osôb, ktoré dosiahli hodnotu plazmatickej HIV-1 RNA < 50 kópií/ml).

**Na základe hranice noninferiority rovnej 4 % je DTG/3TC noninferiorný v porovnaní s TBR v 48. týždni v primárnej analýze (percentuálny podiel osôb s plazmatickou HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml).

[†]Na základe CMH-stratifikovanej analýzy po úprave vzhľadom na liekovú skupinu tretieho lieku základného režimu (PI, NNRTI, INSTI).

N = počet osôb v každej liečebnej skupine; TBR = režim založený na tenofovir-alfenamide.

V 48. týždni boli výsledky liečby medzi liečebnými skupinami podobné naprieč rôznymi liekovými skupinami tretieho lieku základného režimu (stratifikačný faktor) a naprieč podskupinami

vytvorenými na základe veku, pohlavia, rasy, východiskového počtu CD4+ buniek, štádia infekcie HIV podľa CDC a na základe krajín. Medián zmeny počtu CD4+ buniek v 48. týždni v porovnaní s východiskovým počtom bol 22,5 bunky na mm³ u osôb, ktoré prešli na liečbu dolutegravirom/lamivudínom, a 11,0 buniek na mm³ u osôb, ktoré zostali na TBR.

Po 96 týždňoch v štúdiu TANGO bol percentuálny podiel osôb s HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml („Snapshot“) 0,3 % v skupine s dolutegravirom/lamivudínom a 1,1 % v skupine s TBR. Na základe hranice noninferiority rovnej 4 % zostal dolutegravir/lamivudín noninferiorný v porovnaní s TBR, pretože horná hranica 95 % IS pre upravený rozdiel medzi liečbami (-2,0 %; 0,4 %) bola nižšia ako 4 % pre ITT-E populáciu.

Medián zmeny počtu CD4+ T-lymfocytov v 96. týždni v porovnaní s východiskovým počtom bol 61 buniek/mm³ v skupine s dolutegravirom/lamivudínom a 45 buniek/mm³ v skupine s TBR.

Po 144 týždňoch bol percentuálny podiel osôb s HIV-1 RNA ≥ 50 kópií/ml („Snapshot“) 0,3 % v skupine s dolutegravirom/lamivudínom a 1,3 % v skupine s TBR. Na základe hranice noninferiority rovnej 4 % zostal dolutegravir/lamivudín noninferiorný v porovnaní s TBR, pretože horná hranica 95 % IS pre upravený rozdiel medzi liečbami (-2,4 %; 0,2 %) bola nižšia ako 4 % pre ITT-E populáciu.

Medián zmeny počtu CD4+T-lymfocytov v 144. týždni v porovnaní s východiskovým počtom bol 36 buniek/mm³ v skupine s dolutegravirom/lamivudínom a 35 buniek/mm³ v skupine s TBR.

Pediatrická populácia

Účinnosť Dovata alebo dvojkombinácie dolutegraviru plus lamivudínu (ako jednotlivo podávaných liečiv) nebola sledovaná u detí alebo dospievajúcich.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Dovatom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe infekcie HIV.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pri podávaní nalačno bola dosiahnutá bioekvivalencia týkajúca sa C_{max} dolutegraviru, keď sa porovnával Dovato s dolutegravirom 50 mg súbežne podávaným s lamivudínom 300 mg. Hodnota AUC_{0-t} dolutegraviru bola o 16 % vyššia pri Dovate ako pri dolutegravire 50 mg súbežne podávanom s lamivudínom 300 mg. Toto zvýšenie sa nepovažuje za klinicky významné.

Pri podávaní nalačno bola dosiahnutá bioekvivalencia týkajúca sa AUC lamivudínu, keď sa porovnával Dovato s lamivudínom 300 mg súbežne podávaným s dolutegravirom 50 mg. Hodnota C_{max} lamivudínu bola pri Dovate o 32 % vyššia ako pri lamivudíne 300 mg súbežne podávanom s dolutegravirom 50 mg. Vyššia hodnota C_{max} lamivudínu sa nepovažuje za klinicky významnú.

Absorpcia

Dolutegravir a lamivudín sa po perorálnom podaní rýchlo absorbujú. Absolútna biologická dostupnosť dolutegraviru nebola stanovená. U dospelých je absolútna biologická dostupnosť perorálne podaného lamivudínu približne 80 - 85 %. Po podaní Dovata spolu s jedlom je medián času do dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie (t_{max}) 2,5 hodiny pre dolutegravir a 1,0 hodina pre lamivudín.

Expozícia dolutegraviru bola medzi zdravými osobami a osobami infikovanými HIV-1 zvyčajne podobná. Na základe populačných farmakokinetických analýz sa zistilo, že u dospelých osôb infikovaných HIV-1 boli farmakokinetické parametre v rovnovážnom stave (geometrický priemer [%CV]) po podávaní dolutegraviru 50 g jedenkrát denne takéto: $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g}/\text{ml}$ a $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g}/\text{ml}$. Po opakovanom perorálnom podávaní lamivudínu v dávke 300 mg jedenkrát denne počas siedmich dní je priemerná (CV) hodnota rovnovážnej C_{max} 2,04 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (26 %) a priemerná (CV) hodnota $AUC_{(0-24)}$ je 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ (21 %).

Podanie jednej tablety Dovata s jedlom s vysokým obsahom tuku viedlo k zvýšeniu hodnoty $AUC_{(0-\infty)}$ dolutegraviru o 33 % a jeho C_{max} o 21 % a k zníženiu C_{max} lamivudínu o 30 % v porovnaní s podaním nalačno. Hodnota $AUC_{(0-\infty)}$ lamivudínu nebola ovplyvnená jedlom s vysokým obsahom tuku. Tieto zmeny nie sú klinicky významné. Dovato sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem dolutegraviru (Vd/F) je 17 - 20 l. Štúdie s intravenóznym podávaním lamivudínu ukázali, že jeho priemerný zdanlivý distribučný objem je 1,3 l/kg.

Na základe údajov získaných *in vitro* sa dolutegravir vo vysokej miere (vo > 99 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Väzba dolutegraviru na plazmatické bielkoviny nezávisí od koncentrácie dolutegraviru. Celkový pomer koncentrácie izotopom značenej látky súvisiacej s liekom v krvi a v plazme sa pohyboval medzi 0,441 až 0,535, čo poukazuje na minimálnu súvislosť izotopom značenej látky s bunkovými zložkami krvi. Neviazaná časť dolutegraviru v plazme je zvýšená pri nízkych hladinách sérového albumínu (< 35 g/l), čo sa pozorovalo u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene. Lamivudín vykazuje lineárnu farmakokinetiku v rozmedzí terapeutických dávok a obmedzenú väzbu na plazmatické bielkoviny *in vitro* (na sérový albumín sa viaže v < 16 - 36 %).

Dolutegravir a lamivudín sú prítomné v cerebrospinálnej tekutine (cerebrospinal fluid, CSF). U 13 osôb bez predchádzajúcej liečby, ktorí užívali stabilnú dávku dolutegraviru plus abakaviru/lamivudínu, bola koncentrácia dolutegraviru v CSF v priemere 18 ng/ml (čo je porovnateľné s plazmatickou koncentráciou neviazaného liečiva a prevyšujúce IC_{50}). Priemerný pomer koncentrácie lamivudínu v CSF/sérum 2 - 4 hodiny po perorálnom podaní bol približne 12 %. Skutočný rozsah prieniku lamivudínu do CNS a jeho súvislosť s klinickou účinnosťou nie sú známe.

Dolutegravir je prítomný v ženskom a mužskom genitálnom trakte. Hodnota AUC v cervikovaginálnej tekutine, v cervikálnom tkanive a vo vaginálnom tkanive predstavovala 6 - 10 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave. Hodnota AUC v sperme predstavovala 7 % a v rektálnom tkanive 17 % zodpovedajúcej hodnoty AUC v plazme v rovnovážnom stave.

Biotransformácia

Dolutegravir sa primárne metabolizuje prostredníctvom UGT1A1 a v malej miere prostredníctvom CYP3A (9,7 % celkovej dávky podanej v štúdiu hmotnostnej rovnováhy vykonanej u ľudí). Dolutegravir je prevládajúcou cirkulujúcou zložkou v plazme; renálna eliminácia nezmeneného liečiva je nízka (< 1 % dávky). Päťdesiattri percent celkovej perorálnej dávky sa vylúči v nezmenenej forme stolicou. Nie je známe, či celé toto množstvo alebo jeho časť je dôsledkom neabsorbovaného liečiva alebo biliárnej exkrécie glukuronidovaného konjugátu, ktorý môže byť ďalej degradovaný na východiskovú zlúčeninu v lúмене čreva. Tridsaťdva percent celkovej perorálnej dávky sa vylučuje močom, v ktorom je zastúpený hlavne éterový glukuronid dolutegraviru (18,9 % celkovej dávky), N-dealkylovaný metabolit (3,6 % celkovej dávky) a metabolit tvorený oxidáciou na benzylovom uhlíku (3,0 % celkovej dávky).

Metabolizmus lamivudínu predstavuje menej významnú cestu eliminácie. Lamivudín sa vylučuje predovšetkým obličkami v nezmenenej forme. Pravdepodobnosť liekových interakcií na úrovni metabolizmu je pri lamivudíne nízka, keďže v pečeni sa metabolizuje v malej miere (5 - 10 %).

Liekové interakcie

Preukázalo sa, že v podmienkach *in vitro* dolutegravir nevykazuje žiadnu priamu alebo vykazuje len slabú inhibíciu ($IC_{50} > 50 \mu\text{mol/l}$) enzýmov cytochrómu P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 alebo UGT2B7, alebo transportérov P-gp, BCRP, BSEP, polypeptidu transportujúceho organické anióny (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, proteínu 2 súvisiaceho s mnohopočetnou liekovou rezistenciou (multidrug resistance-associated protein, MRP2) alebo MRP4. V podmienkach *in vitro* dolutegravir neindukoval CYP1A2, CYP2B6 alebo CYP3A4. Na základe týchto údajov sa neočakáva, že dolutegravir ovplyvňuje farmakokinetiku liekov, ktoré sú substrátmi významných enzýmov alebo transportérov (pozri časť 4.5).

V podmienkach *in vitro* dolutegravir nebol substrátom ľudských transportérov OATP 1B1, OATP 1B3 alebo OCT 1.

V podmienkach *in vitro* lamivudín neinhiboval ani neindukoval enzýmy CYP (napríklad CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2D6) a nevykazoval žiadnu alebo vykazoval len slabú inhibíciu OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, MATE1 alebo MATE2-K. Preto sa nepredpokladá, že lamivudín ovplyvní plazmatické koncentrácie liekov, ktoré sú substrátmi týchto enzýmov alebo transportérov.

Lamivudín nebol významne metabolizovaný enzýmami CYP.

Eliminácia

Dolutegravir má koncový polčas približne 14 hodín. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy je zdanlivý perorálny klírens (CL/F) u HIV-infikovaných pacientov približne 1 l/h.

Pozorovaný polčas eliminácie lamivudínu je 18 až 19 hodín. U pacientov užívajúcich lamivudín v dávke 300 mg jedenkrát denne bol koncový intracelulárny polčas lamivudínu-TP 16 až 19 hodín. Priemerný systémový klírens lamivudínu je približne 0,32 l/h/kg, pričom prevláda renálny klírens (> 70 %) sprostredkovaný transportným systémom pre organické kationy. Štúdie u pacientov s poruchou funkcie obličiek ukazujú, že eliminácia lamivudínu je ovplyvnená dysfunkciou obličiek. U pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min je potrebné zníženie dávky (pozri časť 4.2).

Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

V randomizovanom klinickom skúšaní zisťujúcom optimálne rozmedzie dávky sa u osôb infikovaných HIV-1, ktoré boli liečené dolutegravirom v monoterapii (ING111521), preukázal rýchly a od dávky závislý antivírusový účinok, s priemerným poklesom HIV-1 RNA o 2,5 log₁₀ na 11. deň pri podávaní 50 mg dávky. Táto antivírusová odpoveď sa zachovala počas 3 až 4 dní po podaní poslednej dávky v skupine s 50 mg dávkou.

Osobitné skupiny pacientov

Deti

Farmakokinetika dolutegraviru u 10 dospievajúcich (12- až 17-ročných) infikovaných HIV-1, ktorí boli po predchádzajúcej antiretrovírusovej liečbe, ukázala, že dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne viedol k expozícii dolutegraviru porovnateľnej s expozíciou pozorovanou u dospelých, ktorí užívali dolutegravir v dávke 50 mg jedenkrát denne.

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov získaných u dospievajúcich, ktorí užívali dennú dávku lamivudínu 300 mg. Farmakokinetické parametre sú porovnateľné s tými, ktoré boli hlásené u dospelých.

Staršie osoby

Populačná farmakokinetická analýza dolutegraviru vykonaná s použitím údajov získaných u dospelých infikovaných HIV-1 ukázala, že vek nemal žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru.

Farmakokinetické údaje o dolutegravire a lamivudíne získané u osôb vo veku > 65 rokov sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre dolutegravir a lamivudín.

Renálny klírens nezmeneného liečiva je vedľajšia cesta eliminácie dolutegraviru. Štúdia farmakokinetiky dolutegraviru sa uskutočnila u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} < 30 ml/min). Nepozorovali sa žiadne klinicky významné farmakokinetické rozdiely medzi osobami so závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} < 30 ml/min) a zodpovedajúcimi zdravými kontrolnými osobami. Dolutegravir sa nesledoval u pacientov podstupujúcich dialýzu, ale neočakávajú sa rozdiely v expozícii.

Štúdie s lamivudínom ukazujú, že plazmatická koncentrácia (AUC) je u pacientov s dysfunkciou obličiek zvýšená z dôvodu zníženého klírnsu.

Na základe údajov o lamivudíne sa Dovato neodporúča používať u pacientov s klírensom kreatinínu < 30 ml/min.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické údaje sa získali osobitne pre dolutegravir a lamivudín.

Dolutegravir sa primárne metabolizuje a vylučuje pečeňou. Jednorazová 50 mg dávka dolutegraviru bola podaná 8 osobám so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (stupeň B podľa Childovej-Pughovej klasifikácie) a 8 zodpovedajúcim zdravým dospelým kontrolným osobám. Zatiaľ čo celková koncentrácia dolutegraviru v plazme bola u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými kontrolnými osobami podobná, pozorovalo sa 1,5- až 2-násobné zvýšenie expozície neviazaného dolutegraviru. U pacientov so závažnou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa úprava dávkovania nepovažuje za potrebnú. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku dolutegraviru sa nesledoval.

Údaje získané u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene ukazujú, že farmakokinetika lamivudínu nie je významne ovplyvnená dysfunkciou pečene.

Polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky

Nepreukázalo sa, že bežný polymorfizmus enzýmov metabolizujúcich lieky mení farmakokinetiku dolutegraviru v klinicky významnej miere. V metaanalýze s použitím farmakogenomických vzoriek odobratých v klinických štúdiách u zdravých osôb mali osoby s genotypmi UGT1A1 (n = 7) spôsobujúcimi slabý metabolizmus dolutegraviru o 32 % nižší klírens dolutegraviru a o 46 % vyššiu hodnotu AUC v porovnaní s osobami s genotypmi súvisiacimi s normálnym metabolizmom sprostredkovaným UGT1A1 (n = 41).

Pohlavie

Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických skúšaní, v ktorých boli dolutegravir alebo lamivudín podávané dospelým v kombinácii s inými ARV, neodhalili žiadny klinicky významný vplyv pohlavia na expozíciu dolutegraviru alebo lamivudínu. Nepreukázalo sa, že je potrebné upraviť dávku dolutegraviru alebo lamivudínu kvôli vplyvu pohlavia na FK parametre.

Rasa

Populačné FK analýzy s použitím súhrnných farmakokinetických údajov z klinických štúdií, v ktorých bol dolutegravir podávaný dospelým v kombinácii s inými ARV, neodhalili žiadny klinicky významný vplyv rasy na expozíciu dolutegraviru. Farmakokinetika dolutegraviru po perorálnom podaní jednorazovej dávky osobám japonského pôvodu sa zdá byť podobná pozorovaným parametrom u osôb západného (amerického) pôvodu. Nepreukázalo sa, že je potrebné upraviť dávku dolutegraviru alebo lamivudínu kvôli vplyvu rasy na FK parametre.

Súbežná infekcia vírusom hepatitis B alebo C

Populačná farmakokinetická analýza poukázala na to, že súbežná infekcia vírusom hepatitídy C nemá žiadny klinicky významný vplyv na expozíciu dolutegraviru. K dispozícii sú obmedzené farmakokinetické údaje týkajúce sa osôb so súbežnou infekciou vírusom hepatitídy B (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

K dispozícii nie sú údaje o účinkoch kombinácie dolutegraviru a lamivudínu získané u zvierat.

Karcinogenéza a mutagenéza

Dolutegravir nebol mutagénny ani klastogénny v *in vitro* testoch na baktériách a kultivovaných cicavčích bunkách a v *in vivo* mikronukleovom teste na hlodavcoch. Lamivudín nebol mutagénny v testoch na baktériách, ale v zhode s inými nukleozidovými analógmi inhibuje replikáciu DNA v bunke v *in vitro* teste na cicavčích bunkách, akým je test na bunkách myšieho lymfómu. Výsledky dvoch *in vivo* mikronukleových testov na potkanoch s lamivudínom boli negatívne. Lamivudín nevykazoval žiadny genotoxický účinok v *in vivo* štúdiách.

Karcinogénny potenciál kombinácie dolutegraviru a lamivudínu sa netestoval. Dolutegravir nebol karcinogénny v dlhodobých štúdiách na myšiach a potkanoch. V dlhodobých štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach nevykazoval perorálne podávaný lamivudín žiadny karcinogénny potenciál.

Štúdie reprodukčnej toxikológie

V štúdiách reprodukčnej toxicity na zvieratách sa preukázalo, že dolutegravir a lamivudín prechádzajú placentou.

Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným potkanom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 17. dňa gravidity nevyvolalo toxické účinky na samice, vývojovú toxicitu ani teratogenitu (37,2-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podaní 50 mg jednorazovej dávky nalačno, na základe AUC). Perorálne podávanie dolutegraviru gravidným králikom v dávkach do 1 000 mg/kg denne od 6. do 18. dňa gravidity nevyvolalo vývojovú toxicitu ani teratogenitu (0,55-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podaní 50 mg jednorazovej dávky nalačno, na základe AUC). U králikov boli pozorované toxické účinky na samice (znížený príjem potravy, nedostatočná/žiadna stolica/moč, znížený prírastok telesnej hmotnosti) pri dávke 1 000 mg/kg (0,55-násobok klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podaní 50 mg jednorazovej dávky nalačno, na základe AUC).

Lamivudín nebol teratogénny v štúdiách na zvieratách, ale zistilo sa zvýšenie skorej embryonálnej úmrtnosti u králikov pri relatívne nízkych systémových expozíciách v porovnaní s expozíciami dosiahnutými u ľudí. U potkanov sa podobný účinok nepozoroval ani pri veľmi vysokej systémovej expozícii.

Štúdie fertility na potkanoch preukázali, že dolutegravir a lamivudín nemajú žiadny vplyv na samčiu ani samičiu fertilitu.

Toxicita po opakovanom podávaní

Vplyv dlhotrvajúcej dennej liečby vysokými dávkami dolutegraviru sa hodnotil v štúdiách toxicity po opakovanom podávaní perorálnej dávky na potkanoch (až do 26 týždňov) a na opiciach (až do 38 týždňov). Hlavným účinkom dolutegraviru bola gastrointestinálna intolerancia alebo gastrointestinálne podráždenie u potkanov a opíc pri dávkach, ktoré viedli k systémovej expozícii predstavujúcej približne 28,5-násobok a 1,1-násobok, v uvedenom poradí, klinickej expozície dosiahnutej u ľudí po podaní 50 mg jednorazovej dávky nalačno, na základe AUC. Keďže gastrointestinálna (GI) intolerancia sa považuje za dôsledok lokálneho podania liečiva, prepočty na mg/kg alebo mg/m² sú vhodnými determinantmi bezpečnostného pokrytia pre túto toxicitu. GI intolerancia sa u opíc vyskytla pri dávke ekvivalentnej 30-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/kg (na základe 50 kg človeka) a pri dávke ekvivalentnej 11-násobku dávky pre ľudí v prepočte na mg/m² pre klinickú dávku 50 mg.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetyľškrobu
stearát horečnatý
manitol (E421)
povidón (K29/32)
stearyl-fumarát sodný

Obal tablety

hypromelóza (E464)
makrogol
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Fľaškové balenie

3 roky.

Blistrové balenie

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaškové balenie

Nepriehľadné, biele fľašky z HDPE (polyetylénu s vysokou hustotou) uzavreté polypropylénovými detskými bezpečnostnými uzávermi, s polyetylénovou krycou membránou zatavenou za indukčného tepla. Každé balenie obsahuje jednu fľašku obsahujúcu 30 filmom obalených tabliet.

Multibalenia obsahujúce 90 (3 fľaškové balenia po 30) filmom obalených tabliet.

Blistrové balenie

Blistrové stripy z poly(chlórtrifluóretylénu) (PCTFE), z oboch strán laminované s polyvinylchloridovým (PVC) filmom, zatavené s detskou bezpečnostnou pretláčacou hliníkovou krycou fóliou s použitím laku na tepelné zatavenie. Každé blisterové balenie s 30 filmom obalenými tabletami sa skladá zo štyroch blisterových stripov obsahujúcich 7 filmom obalených tabliet a jedného blisterového stripu obsahujúceho 2 filmom obalené tablety.

Multibalenia obsahujúce 90 (3 blisterové balenia po 30) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. júla 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA NA FEAŠKU (LEN JEDNOTLIVÉ BALENIA)

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1370/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

dovato

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA NA FEAŠKU (LEN MULTIBALENIA – S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30) tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1370/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

dovato

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA NA FLAŠKU (BEZ BLUE BOXU – SÚČASŤ MULTIBALENIA)

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1370/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

dovato

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE FEAŠKY

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg tablety
dolutegravir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA NA JEDNOTLIVÉ BLISTROVÉ BALENIE (LEN JEDNOTLIVÉ BALENIA)

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1370/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

dovato

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA NA JEDNOTLIVÉ BLISTROVÉ BALENIE (LEN MULTIBALENIA – S BLUE BOXOM)

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Multibalenie: 90 (3 balenia po 30) tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1370/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

dovato

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PROSTREDNÁ ŠKATUĽKA NA JEDNOTLIVÉ BLISTROVÉ BALENIE (BEZ BLUE BOXU – SÚČASŤ MULTIBALENIA)

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety
dolutegravir/lamivudín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tabliet. Súčasť multibalenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/19/1370/004

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

dovato

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE BLISTRA (7-tabletové blistrové balenie)

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg tablety
dolutegravir/lamivudín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Po
Ut
St
Št
Pi
So
Ne

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE BLISTRA (2-tabletové blistrové balenie)

1. NÁZOV LIEKU

Dovato 50 mg/300 mg tablety
dolutegravir/lamivudín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ViiV Healthcare BV

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Deň Pridané podčiarknuté prázdne miesto
Deň Pridané podčiarknuté prázdne miesto

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Dovato 50 mg/300 mg filmom obalené tablety dolutegravir/lamivudín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Dovato a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dovato
3. Ako užívať Dovato
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Dovato
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Dovato a na čo sa používa

Dovato je liek, ktorý obsahuje dve účinné látky používané na liečbu infekcie spôsobenej vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV): dolutegravir a lamivudín. Dolutegravir patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *inhibítory integrázy* (INI) a lamivudín patrí do skupiny antiretrovírusových liekov nazývaných *nukleozidové analógy inhibítorov reverznej transkriptázy* (NRTI).

Dovato sa používa na liečbu infekcie HIV u dospelých a dospelievajúcich starších ako 12 rokov, ktorí vážia aspoň 40 kg.

Dovato infekciu HIV nevylieči; udržiava množstvo vírusu v tele na nízkej úrovni. To pomáha zachovávať počet CD4 buniek v krvi. CD4 bunky sú typom bielych krviniek, ktoré sú pre telo dôležité tým, že mu pomáhajú prekonať infekciu.

Na liečbu Dovatom nereaguje každá osoba rovnako. Váš lekár bude kontrolovať účinnosť vašej liečby.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Dovato

Neužívajte Dovato

- ak ste **alergický** (*precitlivý*) na dolutegravir alebo lamivudín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate liek nazývaný **fampridín** (známy aj ako dalfampridín; používa sa pri roztrúsenej skleróze).

→ Ak si myslíte, že sa vás niektoré z uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Upozornenia a opatrenia

Niektorí ľudia, ktorí užívajú Dovato alebo iné kombinované lieky proti infekcii HIV, sú vystavení vyššiemu riziku vzniku závažných vedľajších účinkov v porovnaní s inými ľuďmi. Musíte si byť vedomý dodatočných rizík:

- ak máte stredne závažné alebo závažné ochorenie pečene
- ak ste v minulosti prekonali ochorenie pečene vrátane hepatitídy B alebo C (ak máte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, neprestaňte Dovato užívať bez odporúčania svojho lekára, keďže hepatitída by sa vám mohla vrátiť)
- ak máte problémy s obličkami.

→ Ak sa vás ktorékoľvek z uvedeného týka, **porozprávajte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať Dovato**. Počas užívania vášho lieku môžete potrebovať dodatočné vyšetrenia vrátane krvných vyšetrení. Ďalšie informácie si pozrite v časti 4.

Alergické reakcie

Dovato obsahuje dolutegravir. Dolutegravir môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako *reakcia z precitlivenosti*. Potrebujete poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Dovata.

→ **Prečítajte si informáciu „Alergické reakcie“** v časti 4 tejto písomnej informácie.

Dávajte si pozor na dôležité príznaky

U niektorých ľudí, ktorí užívajú lieky proti infekcii HIV, vzniknú ďalšie stavy, ktoré môžu byť závažné. Medzi ne patria:

- príznaky infekcie a zápalu
- bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami.

Potrebujete poznať dôležité prejavy a príznaky, aby ste si na ne mohli dávať pozor počas užívania Dovata.

→ **Prečítajte si informáciu „Ďalšie možné vedľajšie účinky“** v časti 4 tejto písomnej informácie.

Deti a dospelí

Tento liek nie je určený na použitie u detí mladších ako 12 rokov a u dospelých vážiacich menej ako 40 kg, pretože u týchto pacientov nebol skúmaný.

Iné lieky a Dovato

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Dovato neužívajte s nasledujúcim liekom:

- fampridín (známy aj ako dalfampridín); používa sa pri **roztrúsenej skleróze**.

Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Dovato účinkuje, alebo môžu zvýšiť pravdepodobnosť vzniku vedľajších účinkov. Dovato môže taktiež ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré ďalšie lieky.

Ak užívate ktorýkoľvek z liekov uvedených v nasledujúcom zozname, **povedzte to svojmu lekárovi**:

- metformín na liečbu **cukrovky**
- lieky nazývané **antacidá** na liečbu **poruchy trávenia a pálenia záhy**. **Neužívajte antacidum** v priebehu 6 hodín pred užitím Dovata alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití (pozri aj časť 3, „Ako užívať Dovato“)
- výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík. **Ak Dovato užívate s jedlom**, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík môžete užívať v rovnakom čase ako Dovato. **Ak Dovato neužívate s jedlom, neužívajte výživový doplnok alebo multivitamín obsahujúci vápnik, železo alebo horčík** v priebehu 6 hodín pred užitím Dovata alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití (pozri aj časť 3 „Ako užívať Dovato“)
- emtricitabín, etravirín, efavirenz, nevirapín alebo tipranavir/ritonavir na liečbu **infekcie HIV**

- lieky (väčšinou tekuté) obsahujúce sorbitol a iné cukrové alkoholy (napríklad xylitol, manitol, laktitol alebo maltitol), ak sa užívajú pravidelne
- kladribín, ktorý sa používa na liečbu **leukémie** alebo **sklerózy multiplex**
- rifampicín na liečbu tuberkulózy (TBC) a iných **bakteriálnych infekcií**
- fenytoín a fenobarbital na liečbu **epilepsie**
- oxkarbamazepín a karbamazepín na liečbu **epilepsie** alebo **bipolárnej poruchy**
- **Ľubovník bodkovaný** (*Hypericum perforatum*), čo je rastlinný liek na liečbu **depresie**.

→ Ak užívate niektorý z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi**. Váš lekár sa môže rozhodnúť, že vám upraví dávku alebo že potrebujete dodatočné vyšetrenia.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť:

→ **porozprávajte sa so svojim lekárom** o rizikách a prínosoch užívania Dovata.

Užívanie Dovata v čase, keď otehotníte alebo počas prvých šiestich týždňov tehotenstva môže zvýšiť riziko vzniku vrodenej poruchy nazývanej porucha neurálnej trubice, ako napr. rúžštep chrbtice (deformácia miechy).

Pokiaľ počas užívania Dovata môžete otehotnieť:

→ **porozprávajte sa so svojim lekárom** a prediskutujte, či je potrebná antikoncepcia, ako napríklad kondóm alebo antikoncepčné tablety.

Ak otehotníte alebo ak plánujete otehotnieť, ihneď sa poraďte so svojim lekárom. Lekár prehodnotí vašu liečbu. Neprestaňte užívať Dovato bez toho, aby ste sa predtým poradili so svojim lekárom, pretože to môže ublížiť vám aj vášmu nenarodenému dieťaťu.

Dojčenie

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Malé množstvo zložiek obsiahnutých v Dovate môže tiež prejsť do vášho materského mlieka.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte so svojim lekárom**.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Dovato u vás môže vyvolať závraty a môže mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré znižujú pozornosť.

→ Nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje, pokiaľ si nie ste istý, že na vás takto nepôsobí.

Dovato obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať Dovato

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

- Odporúčaná dávka Dovata je **jedna tableta jedenkrát denne**.

Tabletu prehltnite a zapite malým množstvom tekutiny. Dovato sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Použitie u dospelých

Dospelí vo veku medzi 12 a 17 rokmi a vážiaci aspoň 40 kg môžu užívať dávku pre dospelých, ktorou je jedna tableta jedenkrát denne.

Antacidá

Antacidá, na liečbu poruchy trávenia a pálenia záhy, môžu brániť vstrebávaniu Dovata v tele a znižovať jeho účinnosť.

Neužívajte antacidum v priebehu 6 hodín pred užitím Dovata alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití. Ďalšie lieky, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny, napríklad ranitidín a omeprazol, môžete užívať v rovnakom čase ako Dovato.

→ Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania liekov, ktoré znižujú množstvo žalúdočnej kyseliny, s Dovatom.

Výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík

Výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík môžu brániť vstrebávaniu Dovata v tele a znižovať jeho účinnosť.

Ak Dovato užívate s jedlom, výživové doplnky alebo multivitamíny obsahujúce vápnik, železo alebo horčík môžete užívať v rovnakom čase ako Dovato. Ak Dovato neužívate s jedlom, neužívajte výživový doplnok alebo multivitamín obsahujúci vápnik, železo alebo horčík v priebehu 6 hodín pred užitím Dovata alebo aspoň 2 hodiny po jeho užití.

→ Požiadajte vášho lekára o ďalšiu radu týkajúcu sa užívania výživových doplnkov alebo multivitamínov obsahujúcich vápnik, železo alebo horčík s Dovatom.

Ak užijete viac Dovata, ako máte

Ak užijete viac tabliet Dovata, **požiadajte o radu svojho lekára alebo lekárnika**. Ak je to možné, ukážte mu balenie Dovata.

Ak zabudnete užiť Dovato

Ak vynecháte dávku, užite ju hneď, ako si na to spomeniete. Ale ak máte vašu ďalšiu dávku užiť do 4 hodín, vynechajte ju a užite ďalšiu dávku vo zvyčajnom čase. Potom pokračujte vo vašej liečbe tak, ako predtým.

→ **Neužívajte dvojnásobnú dávku**, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Neprestaňte užívať Dovato bez odporúčania vášho lekára

Dovato užívajte tak dlho, ako vám to odporučil váš lekár. Neprestaňte ho užívať, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár. Ak prestanete užívať Dovato, môže to nepriaznivo ovplyvniť vaše zdravie a účinnosť liečby v budúcnosti.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého, **preto je veľmi dôležité, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o akýchkoľvek zmenách vo vašom zdraví.**

Alergické reakcie

Dovato obsahuje dolutegravir. Dolutegravir môže spôsobiť závažnú alergickú reakciu známu ako *reakcia z precitlivenosti*. U osôb, ktoré užívajú dolutegravir, je táto reakcia menej častá (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb). Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov:

- kožná vyrážka
- vysoká teplota (*horúčka*)
- nedostatok energie (*únava*)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- bolesť svalov alebo kĺbov.

→ **okamžite vyhľadajte lekára**. Váš lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia pečene, obličiek alebo krvi a môže vám povedať, aby ste prestali užívať Dovato.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- hnačka
- pocit na vracanie (*nausea*).

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10** osôb:

- depresia (pocit hlbokého smútku a bezcennosti)
- vyrážka
- svrbenie (*pruritus*)
- vracanie
- bolesť žalúdka (*brucha*) alebo žalúdočná (*brušná*) nepohoda
- prírastok telesnej hmotnosti
- vetry (*flatulencia*)
- závraty
- ospalosť
- ťažkosti so zaspávaním (*insomnia*)
- nezvyčajné sny
- nedostatok energie (*únava*)
- vypadávanie vlasov
- úzkosť
- bolesť kĺbov
- bolesť svalov.

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami, sú:

- zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (*aminotransferáz*)
- zvýšenie hladiny enzýmov tvorených vo svaloch (*kreatínfosfokináza*).

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- zápal pečene (*hepatitída*)
- pokus o samovraždu (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím)
- samovražedné myšlienky (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím)
- panický záchvat

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu zistiť krvnými vyšetreniami, sú:

- zníženie počtu krvných buniek, ktoré sa podieľajú na zrážaní krvi (*trombocytopenia*)
- nízky počet červených krviniek (*anémia*) alebo nízky počet bielych krviniek (*neutropénia*).

Zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000** osôb:

- zlyhanie pečene (prejavy môžu zahŕňať zožltnutie kože a očných bielok alebo nezvyčajne tmavý moč)
- opuch, ktorý niekedy postihuje tvár alebo ústa (*angioedém*), čo spôsobuje ťažkosti s dýchaním
- zápal podžalúdočnej žľazy (*pankreatitída*)
- rozpad svalového tkaniva
- samovražda (najmä u pacientov, ktorí v minulosti mali depresiu alebo problémy súvisiace s duševným zdravím).

→ **Bezodkladne povedzte svojmu lekárovi**, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy súvisiace s duševným zdravím (pozri aj iné problémy súvisiace s duševným zdravím vyššie).

Zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť krvnými vyšetreniami, je:

- zvýšenie hladiny bilirubínu (vyšetrenie funkcie pečene)
- zvýšenie hladiny enzýmu nazývaného *amyláza*.

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb:

- laktátová acidóza (nadmerné množstvo kyseliny mliečnej v krvi)
- necitlivosť, pocit brnenia a pichania na koži (mravčenie)
- pocit slabosti v končatinách.

Veľmi zriedkavý vedľajší účinok, ktorý sa môže zistiť krvnými vyšetreniami, je:

- neschopnosť kostnej drene tvoriť nové červené krvinky (*čistá aplázia červených krviniek*).

Ďalšie možné vedľajšie účinky

U ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, sa môžu vyskytnúť ďalšie vedľajšie účinky.

Príznaky infekcie a zápalu

Ľudia s pokročilou infekciou HIV alebo AIDS majú oslabený imunitný systém a sú náchylnejší na vznik závažných infekcií (*oportúnnych infekcií*). Takéto infekcie mohli byť „tiché“ a nezistené oslabeným imunitným systémom predtým, ako sa liečba začala. Po začatí liečby imunitný systém zosilnie a môže napadnúť infekcie, čo môže spôsobovať príznaky infekcie alebo zápalu. Príznaky zvyčajne zahŕňajú horúčku a niektoré z nasledujúceho:

- bolesť hlavy
- bolesť žalúdka
- ťažkosti s dýchaním.

Keď imunitný systém zosilnie, v zriedkavých prípadoch môže napadnúť aj zdravé telesné tkanivá (*autoimunitné poruchy*). Príznaky autoimunitných porúch sa môžu objaviť mnoho mesiacov po tom, ako začnete užívať liek na liečbu infekcie HIV. Príznaky môžu zahŕňať:

- palpitácie (rýchly alebo nepravidelný tlkot srdca) alebo tremor (chvenie rúk)
- hyperaktivitu (nadmerný nepokoj alebo nadmernú pohyblivosť)
- slabosť začínajúcu sa v rukách a nohách a postupujúcu smerom k trupu tela.

Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie alebo ak spozorujete ktorýkoľvek z príznakov uvedených vyššie:

→ **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi**. Neužívajte iné lieky proti infekcii, pokiaľ vám to váš lekár neodporučí.

Bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov a problémy s kosťami

U niektorých ľudí, u ktorých je infekcia HIV liečená kombinovanou liečbou, vznikne ochorenie nazývané *osteonekróza*. Pri tomto ochorení sú časti kostného tkaniva trvale poškodené následkom zníženého prítoku krvi do kosti. Ľudia môžu byť náchylnejší na vznik tohto ochorenia:

- ak sú dlhodobo liečení kombinovanou liečbou
- ak užívajú aj protizápalové lieky nazývané kortikosteroidy
- ak požívajú alkohol
- ak je ich imunitný systém veľmi oslabený
- ak trpia nadváhou.

Medzi prejavy osteonekrózy patria:

- stuhnutosť kĺbov
- bolesť kĺbov (hlavne v bedrách, kolene alebo ramene)
- ťažkosti s pohybom.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov:

→ povedzte to svojmu lekárovi.

Vplyv na telesnú hmotnosť, hladiny lipidov a glukózy v krvi

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a niekedy to súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Dovato

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a fľaške alebo na blistrových stripoch po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Dovato obsahuje

- Liečivá sú dolutegravir a lamivudín. Každá tableta obsahuje sodnú soľ dolutegraviru zodpovedajúcu 50 mg dolutegraviru a 300 mg lamivudínu.
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylškrobu, stearat horečnatý, manitol (E421), povidón (K29/32), stearyl-fumarát sodný, hypromelóza (E464), makrogol, oxid titaničitý (E171).

Ako vyzerá Dovato a obsah balenia

Filmom obalené tablety Dovata sú oválne, dvojito vypuklé, biele tablety s označením „SV 137“ na jednej strane.

Filmom obalené tablety sa dodávajú vo fľaškách uzatvorených detským bezpečnostným uzáverom alebo v detských bezpečnostných blistrových stripoch.

Fľaškové balenie

Každá fľaška obsahuje 30 filmom obalených tabliet.

K dispozícii sú aj multibalenia obsahujúce 90 filmom obalených tabliet (3 fľaškové balenia po 30 filmom obalených tabliet).

Blistrové balenie

Každé blistrové balenie obsahujúce 30 filmom obalených tabliet sa skladá zo 4 blistrových stripov obsahujúcich 7 filmom obalených tabliet a jedného blistrového stripu obsahujúceho 2 filmom obalené tablety.

K dispozícii sú aj multibalenia obsahujúce 90 filmom obalených tabliet (3 blistrové balenia po 30 filmom obalených tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

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

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: + 385 800787089

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Polska

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

Portugal

VIIHVIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
vii.v.fi.pt@viivhealthcare.com

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 421 800500589

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {mesiac RRRR}.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.