

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovato 50 mg/300 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир (dolutegravir) и 300 mg ламивудин (lamivudine).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Овална, двойноизпъкнала, бяла, филмирана таблетка с размер приблизително 18,5 x 9,5 mm, с вдлъбнато релефно означение „SV 137“ от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Dovato е показан за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни и юноши на възраст над 12 години, с телесно тегло най-малко 40 kg, без известна или подозирана резистентност към класа интегразни инхибитори или към ламивудин (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Dovato трябва да се предписва от лекари с опит в лечението на HIV инфекция.

Дозировка

Възрастни и юноши (над 12 години, с тегло най-малко 40 kg).

Препоръчителната доза Dovato при възрастни и юноши е една таблетка от 50 mg/300 mg веднъж дневно.

Коригиране на дозата

Наличен е отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, за случаите, при които е показано коригиране на дозата поради лекарствени взаимодействия (напр. рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион, етравирин (без усилен протеазни инхибитори), ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир, вж. точки 4.4 и 4.5). В тези случаи лекарят трябва да направи справка с индивидуалната продуктова информация за долутегравир.

Пропуснати дози

Ако пациентът пропусне доза Dovato, той трябва да приеме Dovato колкото е възможно по-бързо, освен ако следващата доза не трябва да се приеме в рамките на 4 часа. Ако следващата доза трябва да се приеме в рамките на 4 часа, пациентът не трябва да приема пропуснатата доза, а просто да продължи обичайната схема на приложение.

Старческа възраст

Има ограничени данни за приложението на Dovato при пациенти на възраст на и над 65 години. Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се препоръчва прием на Dovato при пациенти с креатининов клирънс < 50 ml/min (вж. точка 5.2). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (степен А или В по Child-Pugh). Няма налични данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (степен С по Child-Pugh), поради което Dovato трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Dovato при деца на възраст под 12 години или с телесно тегло под 40 kg не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Dovato може да се приема със или без храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с лекарствени продукти с тесен терапевтичен прозорец, които са субстрати на транспортера на органични катиони (ОСТ) 2, включително, но не само, фампридин (известен също като далфампридин; вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предаване на HIV инфекция

Въпреки че е доказано, че ефективната вирусна супресия с антиретровирусна терапия значително намалява риска от предаване по полов път, остатъчен риск не може да се изключи. Трябва да се вземат предпазни мерки, в съответствие с националните указания, за да се предотврати предаване на инфекцията.

Реакции на свръхчувствителност

При прием на долутегравир са съобщавани реакции на свръхчувствителност, характеризирани се с обрив, конституционални находки и понякога, органна дисфункция, включително тежки чернодробни реакции. Приемът на Dovato и други суспектни лекарствени продукти трябва да се спре незабавно, ако се появят признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност (включително, но не само, тежък обрив или обрив, придружен от повишени чернодробни ензими, висока температура, общо неразположение, умора, мускулни или ставни болки, мехури, орални лезии, конюнктивит, оток на лицето, еозинофилия, ангиоедем). Трябва да се проследява клиничният статус, включително стойностите на чернодробните аминотрансферази и билирубина. Забавяне в спирането на лечението с Dovato или други суспектни активни вещества, след появата на свръхчувствителност, може да доведе до животозастрашаваща алергична реакция.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусната терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени могат до известна степен да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефекта на лечението, докато относно увеличаването на теглото няма сериозни доказателства,

свързващи това с някое конкретно лечение. За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта, се прави справка с установените указания за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Чернодробно заболяване

Пациенти с хроничен хепатит В или С, и лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, са с повишен риск от тежки и потенциално летални чернодробни нежелани реакции. В случай на съпътстваща антивирусна терапия за хепатит В или С, моля, направете справка и със съответната продуктова информация за тези лекарствени продукти.

Dovato включва ламивудин, който е активен срещу хепатит В. Долутегравир няма такава активност. Като цяло, монотерапията с ламивудин не се счита за адекватно лечение на хепатит В, тъй като рискът от развитие на резистентност към хепатит В е висок. Ако Dovato се използва при пациенти, ко-инфектирани с хепатит В, обикновено е необходим допълнителен антивирусен лекарствен продукт. Трябва да се направи справка с указанията за лечение.

Ако употребата на Dovato се преустанови при пациенти, ко-инфектирани с вируса на хепатит В, се препоръчва периодично проследяване както на тестовете за чернодробна функция, така и на маркерите за репликация на вируса на хепатит В (HBV), тъй като преустановяването на приема на ламивудин може да доведе до остра екзацербация на хепатита.

Пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, имат повишена честота на нарушения на чернодробната функция по време на комбинирана антиретровирусна терапия и трябва да бъдат проследявани съгласно стандартната практика. Ако има данни за влошаване на чернодробното заболяване при такива пациенти, трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на лечението.

Синдром на имунна реактивация

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по времето на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ), може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или резидуални опортюнистични патогени, която да причини сериозни клинични състояния или влошаване на симптомите. Обикновено тези реакции се наблюдават в първите няколко седмици или месеци от започване на КАРТ. Клинично значими примери са *цитомегаловирусен ретинит*, генерализирани и/или огнищни микобактериални инфекции и пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (наричана често РСР). Всички симптоми на възпаление трябва да се оценят и да се започне лечение, когато е необходимо. В условията на имунно реактивиране се съобщава също за развитие на автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит), но съобщаваното време до началото е различно и тези събития могат да настъпят много месеци след започване на лечението.

Наблюдава се повишаване на биохимичните чернодробни показатели, във връзка със синдрома на имунно възстановяване при някои пациенти ко-инфектирани с хепатит В и/или С в началото на терапията с долутегравир. Препоръчва се проследяване на биохимичните чернодробни показатели при пациенти ко-инфектирани с хепатит В и/или С (вж. „Чернодробно заболяване“ по-горе в тази точка и вж. също точка 4.8).

Митохондриална дисфункция след експозиция *in utero*

Нуклеозидните и нуклеотидните аналози могат да повлияят митохондриалната функция в различна степен, което е по-изразено при ставудин, диданозин и зидовудин. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV-негативни кърмачета, които *in utero* и/или след раждането са имали експозиция на нуклеозидни аналози; в повечето случаи те се отнасяли за лечение със схеми, съдържащи зидовудин. Основните съобщени нежелани реакции, за които се съобщава, са хематологични нарушения (анемия, неутропения) и метаболитни нарушения (хиперлактатемия, хиперлипаземия). Тези събития често са преходни. Има редки съобщения за неврологични нарушения с късна проява (хипертония, конвулсии, промени в поведението). Понастоящем не е известно дали подобни неврологични нарушения са преходни или постоянни. Тези находки трябва да се имат предвид при всяко дете, което *in utero* е имало експозиция на нуклеозидни и нуклеотидни

аналози и при което са налице тежки клинични находки с неизвестна етиология, особено неврологични. Тези находки не променят актуалните за момента национални препоръки за прилагане на антиретровирусна терапия при бременни жени с цел предпазване от вертикално предаване на HIV.

Остеонекроза

Макар да се счита, че етиологията е многофакторна (включваща употреба на кортикостероиди, бифосфонати, консумация на алкохол, тежка имunosупресия, по-висок индекс на телесна маса), случаи на остеонекроза са съобщавани при пациенти с напреднал етап на HIV болестта и/или с продължителна експозиция на КАРТ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Опортюнистични инфекции

Пациентите трябва да бъдат предупредени, че долутегравир, ламивудин или която и да било друга антиретровирусна терапия, не води до излекуване на HIV инфекцията и че те все още могат да развият опортюнистични инфекции и други усложнения на HIV инфекцията. Затова пациентите трябва да останат под внимателно клинично наблюдение от лекари с опит в лечението на свързаните с HIV заболявания.

Лекарствени взаимодействия

Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с рифампицин, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, жълт кантарион, етравирин (без усилен протеазни инхибитори), ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир (вж.точка 4.5).

Dovato не трябва да се прилага едновременно с антиациди, съдържащи поливалентни катиони. Антиацидите, съдържащи поливалентни катиони, се препоръчва да се приемат 2 часа след или 6 часа преди Dovato (вж. точка 4.5).

Когато се приемат с храна, Dovato и добавки или мултивитаминови, съдържащи калций, желязо или магнезий, могат да се приемат по едно и също време. Ако Dovato се приема на гладно, се препоръчва добавки или мултивитаминови, съдържащи калций, желязо или магнезий, да се приемат 2 часа след или 6 часа преди Dovato (вж. точка 4.5).

Долутегравир повишава концентрациите на метформин. Трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин при започване и при спиране на съпътстващо приложение на Dovato с метформин, за поддържане на гликемичния контрол (вж. точка 4.5). Метформин се елиминира чрез бъбреците и затова е от значение да се проследява бъбречната функция при едновременно лечение с Dovato. Тази комбинация може да повиши риска от лактатна ацидоза при пациенти с умерено бъбречно увреждане (стадий 3а креатининов клирънс 45—59 ml/min) и се препоръчва по-внимателен подход. Трябва сериозно да се обмисли намаляване на дозата на метформин.

Не се препоръчва комбинация на Dovato с кладрибин (вж. точка 4.5).

Dovato не трябва да се приема с никакъв друг лекарствен продукт, съдържащ долутегравир, ламивудин или емтрицитабин, освен в случаите, когато се налага коригиране на дозата на долутегравир поради лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия с Dovato. Dovato съдържа долутегравир и ламивудин, затова всички взаимодействия, идентифицирани за тях индивидуално, се отнасят и за Dovato. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия между долутегравир и ламивудин.

Ефект на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на долутегравири и ламивудин

Долутегравири се елиминира главно чрез метаболизъм от уридин дифосфат глюкуронил трансфераза (UGT) 1A1. Долутегравири, също така, е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-гликопротеин (P-gp) и протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). Едновременното приложение на Dovato с други лекарствени продукти, които инхибират UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp, може да повиши плазмената концентрация на долутегравири. Лекарствени продукти, които индуцират тези ензими или транспортери, може да понижат плазмената концентрация на долутегравири и да намалят терапевтичния ефект на долутегравири.

Абсорбцията на долутегравири се намалява от някои, съдържащи метален катион, антиацидни вещества и добавки (вж. Таблица 1).

Ламивудин се отделя чрез бъбреците. Активната бъбречна секреция на ламивудин в урината се медира от OAT2, транспортерите за екструзия на множество лекарства и токсини (MATE1 и MATE2-K). Доказано е, че триметоприм (инхибитор на тези транспортери) повишава плазмените концентрации на ламивудин, но полученото повишение не е клинично значимо (вж. Таблица 1). Долутегравири е инхибитор на OAT2 и MATE1; въпреки това концентрациите на ламивудин са сходни със или без едновременно приложение на долутегравири въз основа на анализ на кръстосани проучвания, което показва, че долутегравири няма значим ефект върху експозицията на ламивудин *in vivo*. Ламивудин е също субстрат на чернодробния ъптейк транспортер OAT1. Тъй като чернодробното елиминиране играе незначителна роля в клирънса на ламивудин, лекарствените взаимодействия дължащи се на инхибиране на OAT1 е малко вероятно да имат клинично значение.

Въпреки че ламивудин е субстрат на BCRP и P-gp *in vitro*, предвид високата му абсолютна бионаличност (вж. точка 5.2), малко вероятно е инхибиторите на тези ефлуксни транспортери да окажат клинично значимо влияние върху концентрациите на ламивудин.

Ефект на долутегравири и ламивудин върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

In vivo долутегравири не е имал ефект върху мидазолам, проба CYP3A4. Въз основа на *in vivo* и/или *in vitro* данни, не се очаква долутегравири да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на всеки основен ензим или транспортер като CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (за повече информация вж. точка 5.2).

In vitro долутегравири инхибира бъбречните транспортери OAT2 и MATE1. *In vivo*, при пациентите е наблюдавано 10—14 % намаление на креатининовия клирънс (секреторната фракция зависи от OAT2 и MATE1 транспорта). *In vivo*, долутегравири може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията зависи от OAT2 и/или MATE1 (например фампридин [известен също като далфампридин], метформин) (вж. Таблица 1 и точка 4.3).

In vitro долутегравири инхибира бъбречните ъптейк транспортери на органични аниони (OAT)1 и OAT3. Въз основа на липсата на ефект върху *in vivo* фармакокинетиката на OAT субстрата тенофовир, *in vivo* инхибиране на OAT1 е малко вероятно. Инхибиране на OAT3 не е проучвано *in vivo*. Долутегравири може да повиши плазмените концентрации на лекарствени продукти, при които екскрецията е зависима от OAT3.

In vitro, ламивудин е инхибитор на OAT1 и OAT2; не са известни клиничните последствия.

Установени и теоретични взаимодействия с избрани антиретровирусни и неантиретровирусни лекарствени продукти са изброени в Таблица 1.

Таблица на лекарствените взаимодействия

Взаимодействията между долутегравири, ламивудин и едновременно приложени лекарствени продукти са изброени в Таблица 1 (повишаването е означено с „↑“, понижаването с „↓“, без промяна с „↔“, площта под кривата концентрация-време с „AUC“, максималната наблюдавана концентрация с „C_{max}“, концентрация в края на дозовия интервал с „C_t“). Таблицата не трябва да се приема за изчерпателна, а по-скоро показателна за проучваните класове.

Таблица 1: Лекарствени взаимодействия

Лекарствени продукти по терапевтични области	Взаимодействие средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременното приложение
Антиретровирусни лекарствени продукти		
<i>Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза</i>		
Етравирин без усилени протеазни инхибитори / Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C_{max} ↓ 52 % C_τ ↓ 88 %</p> <p>Етравирин ↔ (индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A)</p>	Етравирин без усилени протеазни инхибитори понижава плазмената концентрация на долутегравир. Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно за пациенти, приемащи етравирин без усилени протеазни инхибитори. Тъй като Dovato е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приложи допълнително 50 mg таблетка долутегравир, приблизително 12 часа след приложението на Dovato за времето на едновременното приложение с етравирин без усилен протеазен инхибитор (за тази корекция на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, вж. точка 4.2).
Лопинавир+ритонавир+етравирин/Долутегравир	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_τ ↑ 28 %</p> <p>Лопинавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔</p>	Не е необходимо коригиране на дозата.
Дарунавир+ритонавир+етравирин/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_τ ↓ 36 %</p> <p>Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ Етравирин ↔</p>	Не е необходимо коригиране на дозата.
Ефавиренц/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_τ ↓ 75 %</p> <p>Ефавиренц ↔ (исторически контроли) (индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A)</p>	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с ефавиренц. Тъй като Dovato е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приложи допълнително 50 mg таблетка долутегравир, приблизително 12 часа след приложението на Dovato за времето на едновременното приложение с ефавиренц (за тази корекция на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, вж. точка 4.2).
Невирапин/Долутегравир	<p>Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се подобно намаление на експозицията,</p>	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно, прилагана едновременно с невирапин. Тъй като Dovato е таблетка с фиксирани дози,

	каквото се наблюдава при ефавиренц, поради индуциране)	трябва да се приложи допълнително 50 mg таблетка долутегравир, приблизително 12 часа след приложението на Dovato за времето на едновременното приложение с невирапин (за тази корекция на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, вж. точка 4.2).
Рилпивирин/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Рилпивирин ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)</i>		
Тенофовир дизопроксил Емтрицитабин, диданозин, ставудин, тенофовир алафенамид, зидовудин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Тенофовир ↔ Взаимодействието не е проучено	Не е необходимо коригиране на дозата, когато Dovato се комбинира с тенофовир, диданозин, ставудин или зидовудин. Dovato не се препоръчва за употреба в комбинация с продукти, съдържащи емтрицитабин, тъй като и ламивудин (в Dovato), и емтрицитабин са цитидинови аналози (т.е. има риск от вътреклетъчни взаимодействия), вж. точка 4.4.
<i>Протеазни инхибитори</i>		
Атазанавир/Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Атазанавир ↔ (исторически контроли) (инхибиране на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Атазанавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Типранавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Типранавир ↔ Ритонавир ↔ (индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с типранавир/ритонавир. Тъй като Dovato е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приложи допълнително 50 mg таблетка долутегравир, приблизително 12 часа след приложението на Dovato за времето на едновременното приложение с типранавир/ритонавир (за тази корекция на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, вж. точка 4.2).

Фозампренавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Фозампренавир ↔ Ритонавир ↔ (индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	Фозампренавир/ритонавир намалява концентрациите на долутегравир, но на базата на ограничени данни, не води до намаляване на ефикасността при проучвания фаза III. Не е необходимо коригиране на дозата.
Лопинавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ 0 % C ₂₄ ↓ 6 % Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Дарунавир+ритонавир/ Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 % Дарунавир ↔ Ритонавир ↔ (индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Други антивирусни активни вещества		
Даклатасвир/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир не променя плазмената концентрация на долутегравир в клинично значима степен. Долутегравир не променя плазмената концентрация на даклатасвир. Не е необходимо коригиране на дозата.
Ледипасвир/Софосбувир/ Ламивудин (с абакавир)	Ламивудин ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Софосбувир/ Велпатасвир/Долутегравир	Долутегравир ↔ Софосбувир ↔ Велпатасвир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
Рибавирин	Взаимодействието не е проучено. Клинично значимо взаимодействие е малко вероятно.	Не е необходимо коригиране на дозата.

Антиинфекционни продукти		
Триметоприм/ сулфаметоксазол (Котримоксазол)/Ламивудин (160 mg/800 mg веднъж дневно за 5 дни /300 mg единична доза)	Ламивудин: AUC ↑ 43 % C _{max} ↑ 7 % Триметоприм: AUC ↔ Сулфаметоксазол: AUC ↔ (инхибиране на транспортер на органични катиони)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Антимикробактериални		
Рифампицин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 % (индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с рифампицин. Тъй като Dovato е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приложи допълнително 50 mg таблетка долутегравир, приблизително 12 часа след приложението на Dovato за времето на едновременното приложение с рифампицин (за тази корекция на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, вж. точка 4.2).
Рифабутин/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _t ↓ 30 % (индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A)	Не е необходимо коригиране на дозата.
Антиконвулсанти		
Карбамазепин/Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _t ↓ 73 %	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с тези метаболитни индуктори. Тъй като Dovato е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приложи допълнително 50 mg таблетка долутегравир, приблизително 12 часа след приложението на Dovato за времето на едновременното приложение с тези метаболитни индуктори (за тази корекция на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, вж. точка 4.2).
Фенобарбитал/Долутегравир Фенитоин/Долутегравир Окскарбазепин/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се понижение, поради индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A, очаква се подобно намаление на експозицията, каквото се наблюдава при карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с тези метаболитни индуктори. Тъй като Dovato е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приложи допълнително 50 mg таблетка долутегравир, приблизително 12 часа след приложението на Dovato за времето на едновременното приложение с тези метаболитни индуктори (за тази корекция на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, вж. точка 4.2).
Антихистамини (антагонисти на H2 рецептора за хистамин)		
Ранитидин	Взаимодействието не е проучено. Клинично значимо взаимодействие е малко вероятно.	Не е необходимо коригиране на дозата.
Циметидин	Взаимодействието не е	Не е необходимо коригиране на дозата.

	проучено. Клинично значимо взаимодействие е малко вероятно.	
Цитостатици		
Кладрибин/Ламивудин	Взаимодействието не е проучено. <i>In vitro</i> ламивудин инхибира вътреклетъчното фосфорилиране на кладрибин, което води до потенциален риск от загуба на ефикасност на кладрибин в случай на комбиниране в клинични условия. Някои клинични находки също подкрепят възможно взаимодействие между ламивудин и кладрибин.	Съпътстващата употреба на Dovato с кладрибин не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Други		
<i>Сорбитол</i>		
Сорбитол разтвор (3,2 g, 10,2 g, 13,4 g)/Ламивудин	Единична доза ламивудин перорален разтвор 300 mg. Ламивудин: AUC ↓ 14 %; 32 %; 36 % C _{max} ↓ 28 %; 52 %, 55 %.	Когато е възможно, избягвайте продължително едновременно приложение на Dovato с лекарствени продукти, съдържащи сорбитол или други осмотично действащи полиалкохоли или монозахаридни алкохоли (например: ксилитол, манитол, лактитол, малтитол). Когато не може да се избегне продължително едновременно приложение, обмислете по-често проследяване на HIV-1 вирусния товар.
<i>Блокери на калиевите канали</i>		
Фампридин (известен също като далфампридин)/ Долутегравир	Фампридин ↑	Едновременното приложение на долутегравир има потенциал да причини припадъци поради повишена плазмена концентрация на фампридин чрез инхибиране на транспортера OTC2; едновременното приложение не е проучено. Едновременното приложение на фампридин с Dovato е противопоказно (вж. точка 4.3).
<i>Антиациди и хранителни добавки</i>		
Антиациди съдържащи магнезий/алуминий / Долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Приемът на антиациди, съдържащи магнезий/алуминий, трябва да е достатъчно разграничен във времето спрямо приема на Dovato (минимум 2 часа след или 6 часа преди).
Добавки, съдържащи калций/ Долутегравир (прием на гладно)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 %	- Когато се приемат с храна, Dovato и добавки или мултивитаминови, съдържащи калций, желязо или магнезий, могат да се приемат по едно

	(Комплексно свързване с поливалентни йони)	и също време. - Когато Dovato се приема на гладно, тези добавки трябва да се приемат минимум 2 часа след или 6 часа преди приема на Dovato.
Добавки, съдържащи желязо/Долутегравир (прием на гладно)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 % (Комплексно свързване с поливалентни йони)	Посочените понижения в експозицията на долутегравир са наблюдавани при прием на долутегравир и тези добавки на гладно. При хранене, промените в експозицията след прием заедно с добавки, съдържащи калций или желязо, се модифицират от ефекта от храненето, което води до експозиция подобна на тази, която се получава при прием на долутегравир на гладно.
Мултивитамини (съдържащи калций, желязо и магнезий)/Долутегравир (прием на гладно)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (Комплексно свързване с поливалентни йони)	
<i>Инхибитори на протонната помпа</i>		
Омепразол	Долутегравир ↔	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Кортикостероиди</i>		
Преднизон/Долутегравир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Не е необходимо коригиране на дозата.
<i>Антидиабетни</i>		
Метформин/Долутегравир	Метформин ↑ Долутегравир ↔ При едновременно приложение с долутегравир 50 mg QD: Метформин AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % При едновременно приложение с долутегравир 50 mg BID: Метформин AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	При започване и при спиране на едновременното приложение на Dovato с метформин трябва да се обмисли коригиране на дозата на метформин за поддържане на гликемичен контрол. При пациенти с умерено бъбречно увреждане трябва да се има предвид коригиране на дозата на метформин при едновременно приложение с Dovato, поради повишения риск от лактатна ацидоза при пациенти с умерено бъбречно увреждане поради повишена концентрация на метформин (точка 4.4).
<i>Растителни продукти</i>		
Жълт кантарион/Долутегравир	Долутегравир ↓ (Не е проучено, очаква се понижение, поради индуциране на ензимите UGT1A1 и CYP3A, очаква се подобно намаление на експозицията, каквото се наблюдава при карбамазепин)	Препоръчителната доза долутегравир е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с жълт кантарион. Тъй като Dovato е таблетка с фиксирани дози, трябва да се приложи допълнително 50 mg таблетка долутегравир, приблизително 12 часа след приложението на Dovato за времето на едновременното приложение с жълт кантарион (за тази корекция на дозата е наличен отделен лекарствен продукт, съдържащ само долутегравир, вж. точка 4.2).
<i>Перорални контрацептиви</i>		
Етинилестрадиол (ЕЕ) и Норгестромин (NGMN)/Долутегравир	Ефект на долутегравир: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 %	Долутегравир няма фармакодинамичен ефект върху лутеинизиращия хормон (LH), фоликулостимулиращия хормон (FSH) и прогестерона. Не е необходимо коригиране на дозата на

	Ефект на долутегравир: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 %	пероралните контрацептиви при едновременно приложение с Dovato.
--	--	---

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат консултирани относно потенциалния риск от дефекти на невралната тръба при употреба на долутегравир (едно от активните вещества в Dovato, вижте по-долу), включително обмисляне на ефективни мерки за контрацепция.

Ако една жена планира бременност, с нея трябва да бъдат обсъдени ползите и рисковете от продължаване на лечението с Dovato.

Бременност

Безопасността и ефикасността на двойната схема не са проучвани по време на бременност.

Опитът при хора от проведено в Ботсвана проучване с проследяване на изхода от бременността показва малко увеличаване на дефектите на невралната тръба; 7 случая на 3 591 раждания (0,19%; 95% CI 0,09%, 0,40%) от майки, приемащи терапевтични схеми с долутегравир към момента на зачеване, в сравнение с 21 случая на 19 361 раждания (0,11%; 95% CI 0,07%, 0,17%) от жени с експозиция на терапевтични схеми без долутегравир към момента на зачеване.

Честотата на дефектите на невралната тръба в общата популация варира от 0,5—1 случай на 1 000 живородени (0,05—0,1 %). Повечето дефекти на невралната тръба възникват през първите 4 седмици от ембрионалното развитие след зачеване (приблизително 6 седмици след последната менструация). Ако се потвърди бременност през първия триместър, докато се провежда лечение с Dovato, трябва да бъдат обсъдени с пациентката ползите и рисковете от продължаване на лечение с Dovato спрямо преминаване към друга антиретровирусна схема, като се вземат предвид гестационната възраст и критичният времеви период за развитие на дефект на невралната тръба.

Анализираните данни от регистъра на бременност при антиретровирусно лечение (Antiretroviral Pregnancy Registry) не показват повишен риск от значителни вродени дефекти при повече от 600 жени с експозиция на долутегравир по време на бременността, но понастоящем те са недостатъчни, за да се определи риска от дефекти на невралната тръба.

При проучвания за репродуктивна токсичност при животни с долутегравир не са установени нежелани резултати по отношение на развитието, включително дефекти на невралната тръба (вж. точка 5.3). Установено е, че долутегравир преминава през плацентата.

Изходът на повече от 1 000 случая с експозиция на долутегравир през втория и третия триместър от бременността не показва данни за повишен риск от токсичност за плода и новороденото. Dovato може да се използва през втория и третия триместър на бременността, когато очакваната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Голям обем данни за употребата на ламивудин при бременни жени (над 5 200 резултата от първия триместър) не показват малформативна токсичност.

Проучванията при животни показват, че ламивудин може да инхибира клетъчната репликация на ДНК (вж. точка 5.3). Клиничното значение на тези находки не е известно.

Митохондриална дисфункция

Установено е, че нуклеозидни и нуклеотидни аналози *in vitro* и *in vivo* причиняват различна степен на

увреждане на митохондриите. Има съобщения за митохондриална дисфункция при HIV- негативни кърмачета с експозиция на нуклеозидни аналози *in utero* и/или след раждането (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали долутегравир се екскретира в кърмата. Наличните токсикологични данни при животни показват екскреция на долутегравир в млякото. При плъхове в период на лактация, на които е приложена единична перорална доза от 50 mg/kg на 10-тия ден след раждането, е установено наличие на долутегравир в млякото в концентрации, обикновено по-високи от тези в кръвта.

Въз основата на повече от 200 двойки майка/дете, лекувани за HIV, серумните концентрации на ламивудин при кърмени бебета от майки, лекувани за HIV, са много ниски (< 4 % от серумната концентрация на майката) и прогресивно намалява под нивото на детекция, когато кърмените бебета достигнат 24-седмична възраст. Няма налични данни относно безопасността на ламивудин, ако се прилага при бебета на възраст под 3 месеца.

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, при никакви обстоятелства да не кърмят децата си, за да се избегне предаване на HIV.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на долутегравир или ламивудин върху мъжкия или женския фертилитет при хора. Проучванията при животни не показват ефекти на долутегравир или ламивудин върху фертилитета при мъжките или женските животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Dovato не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че по време на лечение с долутегравир са съобщавани замаяност и сънливост. При оценка на способността за шофиране или работа с машини трябва да се вземат предвид клиничният статус на пациента и профила на нежелани реакции на Dovato.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са главоболие (3 %), диария (2 %), гадене (2 %) и безсъние (2 %).

Най-тежката нежелана реакция, съобщена при долутегравир, е реакция на свръхчувствителност, която включва обрив и тежки чернодробни прояви (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции от клинично проучване и постмаркетинговият опит, са описани в Таблица 2 по системно-органен клас и абсолютна честота. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Обобщение в табличен вид на нежеланите реакции при прием на Dovato въз основа на клинично проучване и постмаркетингов опит с Dovato и с отделните активни вещества на Dovato

Честота	Нежелана реакция
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	
Нечести:	неутропения, анемия, тромбоцитопения
Много редки:	чиста аплазия на червените кръвни клетки
<i>Нарушения на имунната система:</i>	

Нечести:	свръхчувствителност (вж. точка 4.4), синдром на имунно възстановяване (вж. точка 4.4)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Много редки:	лактатна ацидоза
<i>Психични нарушения:</i>	
Чести:	депресия, тревожност, безсъние, необичайни сънища
Нечести:	мисли за самоубийство*, опит за самоубийство* *особено при пациенти с предходна анамнеза за депресия или психично заболяване.
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести:	главоболие
Чести:	замаяност, сънливост
Много редки:	периферна невропатия, парестезия
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Много чести:	гадене, диария
Чести:	повръщане, флатуленция, коремна болка/дискомфорт
Редки:	панкреатит
<i>Хепатобилиарни нарушения:</i>	
Нечести:	хепатит
Редки	остра чернодробна недостатъчност ¹
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести:	обрив, сърбеж, алопеция
Редки:	ангиоедем
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Чести:	артралгия, мускулни нарушения (включително миалгия)
Редки:	рабдомиолиза
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Чести:	умора
<i>Изследвания:</i>	
Чести:	повишаване на нивата на креатин фосфокиназа (СРК) повишаване на нивата на аланин аминотрансфераза (ALT) и/или аспартат аминотрансфераза (AST)
Редки:	повишаване на нивата на амилазата
¹ Тази нежелана реакция е идентифицирана чрез постмаркетингово наблюдение на долутегравир в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Категорията по честота „редки“ е оценена въз основа на постмаркетингови съобщения.	

Описание на избрани нежелани реакции

Промени в лабораторните биохимични показатели

Долутегравир се свързва с повишаване на серумния креатинин през първата седмица от лечението, когато се прилага с други антиретровирусни лекарствени продукти. Повишенията в серумния креатинин се наблюдават в рамките на първите четири седмици от лечението с долутегравир плюс

ламивудин и остават стабилни за 48 седмици. В сборните проучвания GEMINI след 48 седмици на лечение се наблюдава средна промяна от изходно ниво от 10,3 $\mu\text{mol/l}$ (диапазон: -36,3 $\mu\text{mol/l}$ до 55,7 $\mu\text{mol/l}$). Тези промени са свързани с инхибиращия ефект на долутегравир върху бъбречните тубуларни транспортери на креатинин. Промените не се считат за клинично значими и не отразяват промяна в скоростта на гломерулната филтрация.

Коинфекция с хепатит В или С

При проучвания Фаза III на долутегравир като единствено средство, пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С са допуснати до включване, при положение че изходните стойности на чернодробните биохимични показатели не надвишават 5 пъти горната граница на нормата (ULN). Като цяло, профилът на безопасност при пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С, е сходен с този при пациенти без коинфекция с хепатит В или С, въпреки че честотата на патологични отклонения в AST и ALT е по-висока в подгрупата с коинфекция с хепатит В и/или С за всички групи на лечение. Повишаване на стойностите на чернодробните биохимични показатели във връзка със синдрома на имунно възстановяване, е наблюдавано при някои пациенти с коинфекция с хепатит В и/или С в началото на терапията с долутегравир, особено при тези, при които е спряно лечението за хепатит В (вж. точка 4.4).

Метаболитни параметри

Теглото и нивата на липидите и глюкозата в кръвта може да се повишат по време на антиретровирусно лечение (вж. точка 4.4).

Остеонекроза

Има съобщени случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на КАРТ. Честотата на това не е известна (вж. точка 4.4).

Синдром на имунния отговор

При HIV-инфектирани пациенти с тежка имунна недостатъчност по време на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ) може да възникне възпалителна реакция към асимптоматични или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщени са също и автоимунни нарушения (като болест на Graves и автоимунен хепатит). Все пак, съобщаваното време на поява на заболяването е различно и тези събития може да се появят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Няма данни от клинично проучване за ефектите на Dovato при педиатричната популация. При юноши (12 до 17 години) са изследвани индивидуалните компоненти.

Въз основа на ограничени налични данни с долутегравир като единствено активно вещество или ламивудин като единствено активно вещество, използвани в комбинация с други антиретровирусни средства за лечение на юноши (на възраст 12 до 17 години), няма допълнителни видове нежелани реакции, освен тези, наблюдавани при възрастната популация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са установени специфични симптоми или признаци след остро предозиране с долутегравир или ламивудин, с изключение на изброените като нежелани реакции.

Няма специфично лечение при предозиране с Dovato. Ако настъпи предозиране, пациентът трябва да се лекува поддържащо, със съответно подходящо проследяване, ако е необходимо. Тъй като ламивудин се диализира, при лечение на предозиране може да се използва продължителна

хемодиализа, въпреки че това не е проучено. Тъй като долутегравири се свързва с плазмените протеини във висока степен, е малко вероятно да се отстрани в значима степен чрез диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства за лечение на HIV инфекция, комбинации. АТС код: J05AR25

Механизъм на действие

Долутегравири инхибират HIV интегразата чрез свързване с активния център на интегразата и блокиране на етапа на трансфер на веригата при интегрирането на ретровирусната дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), който е основен от цикъла на репликацията на HIV.

Ламивудин, чрез активния си метаболит 5'-трифосфат (TP) (аналог на цитидина), инхибира обратната транскриптаза на HIV-1 и HIV-2 чрез инкорпориране на монофосфатната форма във вирусната ДНК верига, което води до прекъсване на веригата. Ламивудин трифосфатът показва значително по-малък афинитет към ДНК-полимеразите на клетките на гостоприемника.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусна активност в клетъчна култура

Установено е че долутегравири и ламивудин инхибират репликацията на лабораторни щамове и клинични изолати на HIV в редица клетъчни типове, включително трансформирани Т-клетъчни линии, линии, получени от моноцити/макрофаги и първични култури от активирани мононуклеарни клетки от периферна кръв (PMBCs) и моноцити/макрофаги. Концентрацията на активното вещество, необходима за повлияване на вирусната репликация с 50 % (IC_{50} — половината от максималната инхибиторна концентрация) варира в зависимост от вида на вируса и клетката гостоприемник.

IC_{50} за долутегравири при различни лабораторни щамове, при използване на мононуклеарни клетки от периферна кръв (PMBC) е 0,5 nM, а при използване на MT-4 клетки, е в граници 0,7-2 nM. Сходни IC_{50} са наблюдавани за клинични изолати без никаква значима разлика между отделните подтипове. В панел от 24 HIV-1 изолата на монофилетични групи А, В, С, D, E, F и G и група О, средната стойност на IC_{50} е 0,2 nM (диапазон 0,02—2,14). Средната IC_{50} за 3 HIV-2 изолата е 0,18 nM (диапазон 0,09-0,61).

Медианата или средната стойност на IC_{50} за ламивудин спрямо лабораторни щамове на HIV-1 варира от 0,007 до 2,3 μ M. Средната IC_{50} спрямо лабораторни щамове на HIV-2 (LAV2 и EHO) варира от 0,16 до 0,51 μ M за ламивудин. Стойностите на IC_{50} на ламивудин спрямо HIV-1 подтипове (A-G) варират от 0,001 до 0,170 μ M, спрямо Група О от пациенти, нелекувани с антивирусни лекарствени продукти, тествани за активност на ламивудин, са силно чувствителни.

HIV-1 изолати (CRF01_AE, n = 12; CRF02_AG, n = 12; и подтип С или CRF_AC, n = 13) от 37 нелекувани пациенти в Африка и Азия са чувствителни към ламивудин (IC_{50} се променя < 3,0 пъти). Изолатите от група О от пациенти, нелекувани с антивирусни лекарствени продукти, тествани за активност на ламивудин, са силно чувствителни.

Ефект на човешки серум

В 100 % човешки серум, средното изместване на активността на долутегравири е 75 пъти, което води до коригирана стойност IC_{90} от 0,064 μ g/ml спрямо протеините. Ламивудин показва линейна фармакокинетика в терапевтичния диапазон на дозата и показва ниска степен на свързване с плазмените протеини (по-малко от 36 %).

Резистентност

Dovato е показан при липса на документирана или предполагаема резистентност към класа интегразни инхибитори и към ламивудин (вж. точка 4.1). За информация относно резистентността

in vitro и кръстосаната резистентност към други средства от клас интегразни инхибитори и NRTI, моля, направете справка в КХП на долутегравир и ламивудин.

Нито един от единайсетте участници в групата на долутегравир плюс ламивудин или от седемте участници в групата на долутегравир плюс тенофовир дизопроксил/емтрицитабин FDC, които отговарят на критериите за изключване поради вирусологичен неуспех на 96-та седмица в проучванията GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), нямат резистентност, развита в хода на лечението към класа интегразни инхибитори или NRTI.

При нелекувани преди това пациенти, получаващи долутегравир + 2 NRTIs във Фаза IIb и Фаза III, не е наблюдавано развитие на резистентност към класа интегразни инхибитори или към класа на NRTI (n = 1118 проследяване от 48-96 седмици).

Ефекти върху електрокардиограмата

Не са наблюдавани значими ефекти на долутегравир върху QTc интервала при дози, надвишаващи клиничната доза приблизително три пъти. Подобно проучване не е провеждано с ламивудин.

Клинична ефикасност и безопасност

Участници без предшестващо антиретровирусно лечение

Ефикасността на Dovato се подкрепя от данни от 2 идентични 148-седмични, Фаза III, рандомизирани, двойнослепи, многоцентрови, паралелногрупови, неинфекциозно контролирани изпитвания, GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543). Общо 1 433 възрастни индивиди, инфектирани с HIV-1, наивни за антиретровирусно лечение, са получили лечение при изпитванията. Участниците са включени с нива на плазмена HIV-1 РНК от 1000 c/ml до $\leq 500\,000$ c/ml при скрининг. Участниците са рандомизирани на схема с две лекарства с долутегравир 50 mg плюс ламивудин 300 mg веднъж дневно, или на долутегравир 50 mg плюс тенофовир дизопроксил/емтрицитабин 245/200 mg веднъж дневно. Първичната крайна точка за ефикасност на всяко от изпитанията GEMINI, е съотношението на участниците с плазмена HIV-1 РНК < 50 копия/ml на 48 седмица (Snapshot алгоритъм за ИТТ-Е популация). Двойносляпата терапия ще продължи до седмица 96, последвана от открита терапия до седмица 148.

На изходно ниво, в сборния анализ, медианата на възрастта на участниците е 33 години, 15 % са жени, 69 % са от бялата раса, 9 % имат CDC стадий 3 (AIDS), 20 % са с HIV-1 РНК $> 100\,000$ копия/ml и 8 % имат брой на CD4+ клетките по-малък от 200 клетки на mm^3 ; тези характеристики са сходни в различните проучвания и рамена на лечение.

В първичния анализ на 48-ма седмица, долутегравир плюс ламивудин е не по-малко ефикасен от долутегравир плюс тенофовир дизопроксил/емтрицитабин FDC в проучвания GEMINI-1 и GEMINI-2. Това се подкрепя от сборния анализ, вижте Таблица 3.

Таблица 3 Вирусологични отговори при рандомизирано лечение от проучванията GEMINI на седмица 48 (алгоритъм от типа Snapshot)

	GEMINI-1 и GEMINI-2 сборни данни*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 РНК <50 копия/ml	91 %	93 %
Разлика в лечението[†] (95 % доверителни интервали)	-1,7 (-4,4, 1,1)	
Липса на вирусологичен отговор	3 %	2 %
<u>Причини</u>		
Данни в прозореца и ≥50 копия/ml	1 %	<1 %
Прекратено поради липса на ефикасност	<1 %	<1 %
Прекратено поради други причини и ≥50 копия/ml	<1 %	<1 %
Промяна в АРТ	<1 %	<1 %
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	6 %	5 %
<u>Причини</u>		
Прекратено проучване поради нежелано събитие или смърт	1 %	2 %
Прекратено проучване поради други причини	4 %	3 %
Липсват данни по време на прозореца, но ги има в проучването	<1 %	0 %
HIV-1 РНК <50 копия/ml според изходните ковариати		
	n/N (%)	n/N (%)
Изходен плазмен вирусен товар (копия/ml)		
≤100 000	526 / 576 (91 %)	531 / 564 (94 %)
>100 000	129 / 140 (92 %)	138 / 153 (90 %)
Изходни CD4+ (клетки/mm³)		
≤200	50 / 63 (79 %)	51 / 55 (93 %)
>200	605 / 653 (93 %)	618 / 662 (93 %)
HIV-1 подтип		
В	424 / 467 (91 %)	452 / 488 (93 %)
А	84 / 86 (98 %)	74 / 78 (95 %)
Друг	147 / 163 (90 %)	143 / 151 (95 %)
Пол		
Мъжки	555 / 603 (92 %)	580 / 619 (94 %)
Женски	100 / 113 (88 %)	89 / 98 (91 %)
Раса		
Бяла	451 / 484 (93 %)	473 / 499 (95 %)
Афроамериканци/с африкански корени/друга	204 / 232 (88 %)	196 / 218 (90 %)

* Резултатите от сборния анализ са в съответствие с тези на отделните проучвания, за които първичната крайна точка (разлика в съотношение <50 копия/ml плазмена HIV-1 РНК на 48-та седмица въз основа на алгоритъма Snapshot за долутегравир плюс ламивудин спрямо долутегравир плюс тенофовир дисопроксил/емтрицитабин FDC) е достигната. Коригираната разлика е -2,6 (95 % CI: -6,7; 1,5) за GEMINI-1 и -0,7 (95 % CI: -4,3; 2,9) за GEMINI-2 с предварително определен интервал на неинфериорност от 10 %.

† На базата на СМН-стратифициран анализ, коригиран за следните изходни фактори на стратификация: Плазмена HIV-1 РНК (≤100 000 с/ml спрямо >100 000 с/ml) и брой на CD4 + клетките (≤200 клетки/mm³ спрямо >200 клетки/mm³). Сборният анализ също е стратифициран по проучване. Оценява се, като се използва интервал на неинфериорност от 10 %.

N = Брой на лицата във всяка група на лечение

На 96-та седмица в проучванията GEMINI-1 и GEMINI-2, групата на терапия с долутегравир плюс ламивудин (86 % с плазмена HIV-1 РНК <50 копия/ml [сборни данни]) остава неинфериорна спрямо групата на долутегравир плюс тенофовир/емтрицитабин FDC (90 % с плазмена HIV-1 РНК <50 копия/ml [сборни данни]). Коригираната разлика в проценти и 95 % CI е -3,4 % (-6,7, 0,0).

Резултатите от сборния анализ са в съответствие с тези на отделните проучвания, за които вторичната

крайна точка (разлика в процентите на пациентите с плазмена HIV-1 РНК <50 копия/ml на 96-та седмица въз основа на Snapshot алгоритъма за долутегравирир плюс ламивудин спрямо долутегравирир плюс тенофовир/емтрицитабин FDC) е достигната. Коригираните разлики -4,9 (95 % CI: -9,8; 0,0) за GEMINI-1 и -1,8 (95 % CI: -6,4; 2,7) за GEMINI-2 са били в рамките на предварително определения интервал на неинфериорност -10 %.

На 96-та седмица, средното увеличение на броя CD4+ Т-клетки е 269 в рамото на долутегравирир плюс ламивудин и 259 в рамото на долутегравирир плюс тенофовир/емтрицитабин.

Участници с вирусна супресия

Ефикасността на долутегравирир/ламивудин при участници с вирусна супресия се подкрепя от данни от едно рандомизирано, отворено проучване (TANGO [204862]). Общо 741 възрастни индивиди, инфектирани с HIV-1, без никакво доказателство за резистентност към NRTI или класа интегразни инхибитори (INSTI), и които са на стабилна супресивна схема на лечение, базирана на тенофовир алафенамид (TBR), са получили лечение в проучванията. Участниците са рандомизирани в съотношение 1:1 да приемат долутегравирир/ламивудин FDC или да продължат с TBR до 200 седмици. Рандомизацията е стратифицирана по класа на основното лекарство средство, използвано на изходно ниво (протеазен инхибитор [PI], INSTI или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза [NNRTI]). Първичната крайна точка на ефикасност е процентът на участници с плазмена HIV-1 РНК <50 копия/ml (липса на вирусологичен отговор) на 48-та седмица съгласно Snapshot на FDA класификация.

На изходно ниво, медианата на възрастта на участниците е 39 години, 8 % са жени, 21 % не са от бялата раса, 5 % имат CDC клас С (AIDS) и 98 % от участниците имат изходен брой на CD4+ клетките ≥ 200 клетки/mm³; тези характеристики са сходни в различните рамена на лечение. Участниците са били на АРТ средно за около 3 години преди ден 1. Около 80 % са били на INSTI-базирана TBR (основно елвитегравирир/с) на изходно ниво.

Първичният анализ показва, че долутегравирир/ламивудин е неинфериорен спрямо TBR, с <1 % вирусологичен неуспех на участниците в двете рамена на лечение (HIV-1 РНК ≥ 50 копия/ml) на 48-ма седмица (вж. Таблица 4).

Таблица 4 Вирусологични отговори при рандомизирано лечение в проучването TANGO на 48-ма седмица (Snapshot алгоритъм)

	DTG/3TC N=369	TBR N=372
HIV-1 РНК <50 копия/ml*	93 %	93 %
Липса на вирусологичен отговор (≥50 копия/ml)**	<1 %	<1 %
Разлика в лечението † (95 % доверителни интервали)	-0,3 (-1,2, 0,7)	
Причини за липса на вирусологичен отговор:		
Данни в прозореца и ≥50 копия/ml	0 %	0 %
Прекратено лечение поради липса на ефикасност	0 %	<1 %
Прекратено лечение поради други причини и ≥50 копия/ml	<1 %	0 %
Промяна в АРТ	0 %	0 %
Липса на вирусологични данни в прозореца на 48-ма седмица	7 %	6 %
Причини		
Прекратено проучване поради нежелано събитие или смърт	3 %	<1 %
Прекратено проучване поради други причини	3 %	6 %
Липсват данни по време на прозореца, но ги има в проучването	0 %	<1 %

* На базата на 8 % интервал на неинфериорност, DTG/3TC е неинфериорен спрямо TBR на седмица 48 във вторичният анализ процентът на участници достигнали плазмена HIV-1 РНК <50 копия/ml).

** На базата на 4 % интервал на неинфериорност, DTG/3TC е неинфериорен спрямо TBR на седмица 48 в първичният анализ (процент на участници с плазмена HIV-1 РНК ≥50 c/ml).

† На базата на СМН-стратифициран анализ коригиран по класа на третото лекарствено средство на изходно ниво (PI, NNRTI, INSTI).

N = Брой на лицата във всяка група на лечение; TBR = тенофовир алафенамид базирана схема.

Резултатите от лечението между различните рамена на лечение на 48-ма седмица са сходни по отношение на фактора на стратификация, класа на третото лекарствено средство, използвано на изходно ниво и в подгрупите по възраст, пол, раса, изходен брой на CD4+ клетки, CDC HIV стадий на заболяване и държави. На 48-ма седмица, промяната на медианата от изходния брой на CD4+ клетки е 22,5 клетки на mm³ при участници, които са преминали на долутегравир/ламивудин и 11,0 клетки на mm³ при участници, които са останали на TBR.

Педиатрична популация

Ефикасността на Dovato или на двойната комбинация от долутегравир плюс ламивудин (като отделни активни вещества) не е проучвана при деца или юноши.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучвания с Dovato в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на HIV инфекция.

5.2 Фармакокинетични свойства

При приложение на гладно, биоеквивалентност по отношение на C_{max} е постигната за долутегравир, при сравнение на Dovato с долутегравир 50 mg, приложен едновременно с ламивудин 300 mg. AUC₀₋₁ на долутегравир е с 16 % по-висока при Dovato, отколкото при долутегравир 50 mg, приложен едновременно с ламивудин 300 mg. Това увеличение не се счита за клинично значимо.

При приложение на гладно, биоеквивалентност е постигната за AUC на ламивудин, при сравнение на Dovato с ламивудин 300 mg, приложен едновременно с долутегравир 50 mg. C_{max} на ламивудин за Dovato е с 32 % по-висока от ламивудин 300 mg, приложен едновременно с долутегравир 50 mg. По-високата C_{max} на ламивудин не се счита за клинично значима.

Абсорбция

Долутеграви́р и ламивудин се абсорбират бързо след перорално приложение. Абсолютната бионаличност на долутеграви́р не е установена. Абсолютната бионаличност на перорален ламивудин при възрастни е приблизително 80—85 %. За Dovato, медианата на времето до максималната плазмена концентрация (t_{max}) е 2,5 часа за долутеграви́р и 1,0 час за ламивудин, когато се приемат на гладно.

Експозицията на долутеграви́р като цяло е сходна при здрави лица и лица, инфектирани с HIV-1. При инфектирани с HIV-1 възрастни индивиди, след прием на долутеграви́р 50 mg веднъж дневно, фармакокинетичните параметри в стационарно състояние (средна геометрична стойност [% CV]) въз основа на популационни фармакокинетични анализи са $AUC_{(0-24)} = 53,6$ (27) $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$, $C_{max} = 3,67$ (20) $\mu\text{g/ml}$, и $C_{min} = 1,11$ (46) $\mu\text{g/ml}$. След многократно перорално приложение на ламивудин 300 mg веднъж дневно в продължение на седем дни, средната (CV) C_{max} в стационарно състояние е 2,04 $\mu\text{g/ml}$ (26 %) и средната (CV) $AUC_{(0-24)}$ е 8,87 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (21 %).

Приложението на единична таблетка Dovato с храна с високо съдържание на мазнини увеличава $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} на долутеграви́р, съответно с 33 % и 21 % и намалява C_{max} на ламивудин с 30 % в сравнение с прием на гладно. $AUC_{(0-\infty)}$ на ламивудин не се повлиява от храна с високо съдържание на мазнини. Тези промени не са клинично значими. Dovato може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Привидният обем на разпределение на долутеграви́р (V_d/F) е 17-20 l. Проучвания с интравенозно приложение на ламивудин показват, че средният привиден обем на разпределение е 1,3 l/kg.

Долутеграви́р се свързва във висока степен (>99 %) с човешките плазмени протеини, въз основа на *in vitro* данни. Свързването на долутеграви́р с плазмените протеини не зависи от концентрацията на долутеграви́р. Съотношенията между концентрациите, на база радиоактивност, на лекарството в цяла кръв и плазма са средно между 0,441 до 0,535, което показва минимална връзка на радиоактивността с кръвните клетъчни компоненти. Несвързаната фракция на долутеграви́р в плазмата се повишава при ниски нива на серумния албумин (<35 g/l), както се наблюдава при лица с умерено чернодробно увреждане. Ламивудин показва линейна фармакокинетика в терапевтичния диапазон на дозата и показва ограничено свързване с плазмените протеини *in vitro* (<16 %-36 % със серумния албумин).

Долутеграви́р и ламивудин се откриват в цереброспиналната течност (CSF). При 13 нелекувани преди това участници на стабилна схема на лечение с долутеграви́р плюс абакавир/ламивудин, концентрацията на долутеграви́р в CSF е средно 18 ng/ml (което е сравнимо с плазмената концентрация на несвързаното вещество и е над IC_{50}). Средното съотношение на концентрациите на ламивудин в CSF/серум 2-4 часа след перорално приложение е приблизително 12 %. Реалната степен на проникване на ламивудин в CNS и връзката му с клиничната ефикасност не е известна.

Долутеграви́р се открива в женските и мъжките полови пътища. AUC в цервикавагиналната течност, цервикалната тъкан и вагиналната тъкан е 6-10 % от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние. AUC в семенната течност е 7 % и в ректалната тъкан 17 % от съответните стойности в плазмата в стационарно състояние.

Биотрансформация

Долутеграви́р се метаболизира главно чрез UGT1A1 с минимална CYP3A компонента (9,7 % от общата доза, приложена в проучване за баланс на масите при хора). Долутеграви́р е преобладаващото циркулиращо съединение в плазмата. Бъбречното елиминиране на непромененото активно вещество е в ниска степен (<1 % от дозата). Петдесет и три процента от общата перорална доза се екскретират непроменени в изпражненията. Не е известно дали цялото това количество или само част от него се дължи на неабсорбирано активно вещество или билиарна екскреция на глюкуронирания конюгат, който може да се разгражда допълнително в лумена на червата до основното съединение. Тридесет и два процента от общата перорална доза се екскретират в урината, главно под формата на етер глюкуронид на долутеграви́р (18,9 % от общата доза), метаболит от N-деалкилиране (3,6 % от общата доза) и метаболит, получен от окислението на бензиловия въглероден атом (3,0 % от общата доза).

Метаболизмът на ламивудин е второстепенен път на елиминиране. Ламивудин се очиства предимно чрез бъбречна екскреция на непроменен ламивудин. Вероятността от метаболитни лекарствени взаимодействия с ламивудин е ниска поради слабата степен на метаболизиране в черния дроб (5—10 %).

Лекарствени взаимодействия

In vitro долутегравир не показва директно или слабо инхибиране ($IC_{50} > 50 \mu M$) на ензимите цитохром P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, UGT1A1 или UGT2B7, или на транспортерите Pgp, BCRP, BSEP, транспортиращия органични аниони полипептид (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, МАТЕ2-К, протеина, свързан с резистентност към много лекарства (MRP) 2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни не се очаква долутегравир да повлияе фармакокинетиката на лекарствени продукти, които са субстрати на основни ензими или транспортери (вж. точка 4.5).

In vitro долутегравир не е субстрат на човешките OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

In vitro ламивудин не инхибира или индуцира CYP ензими (такива като CYP3A4, CYP2C9 или CYP2D6) и показва никакво или слабо инхибиране на OATP1B1, OAT1B3, OCT3, BCRP, P-gp, МАТЕ1 или МАТЕ2-К. Поради това не се очаква ламивудин да повлияе плазмените концентрации на лекарствени продукти, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

Ламивудин не се метаболизира значително от ензимите на CYP.

Елиминиране

Долутегравир има терминален полуживот ~14 часа. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ, привидният перорален клирънс (CL/F), е приблизително 1 l/час при пациенти, инфектирани с HIV.

Наблюдаваният полуживот на ламивудин е 18 до 19 часа. За пациенти, приемащи ламивудин 300 mg веднъж дневно, вътреклетъчният терминален полуживот на ламивудин-TP е от 16 до 19 часа. Средният системен клирънс на ламивудин е приблизително 0,32 l/h/kg, предимно чрез бъбречен клирънс (> 70 %) чрез транспортната система на органични катиони. Проучванията при пациенти с бъбречно увреждане показват, че елиминирането на ламивудин се повлиява от нарушената бъбречна функция. Необходимо е намаляване на дозата при пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min (вж. точка 4.2).

Връзка(и) фармакокинетика/фармакодинамика

В рандомизирано изпитване с вариращи дози, участници, инфектирани с HIV-1, лекувани с монотерапия с долутегравир (ING11521), са показали бърза и дозозависима антивирусна активност със средно понижаване на HIV-1 РНК с 2,5 log₁₀ на ден 11 за доза от 50 mg. Този антивирусен отговор е поддържан в продължение на 3 до 4 дни след прием на последната доза в групата, приемаща 50 mg.

Специални популации пациенти

Деца

Фармакокинетиката на долутегравир при 10 инфектирани с HIV-1 юноши, лекувани преди това с антиретровирусна терапия (на възраст от 12 до 17 години) показва, че перорално приложен долутегравир 50 mg веднъж дневно, води до експозиция на долутегравир, сравнима с тази, наблюдавана при възрастни, приемащи перорално долутегравир 50 mg веднъж дневно.

Съществуват ограничени данни за юноши, получаващи дневна доза от 300 mg ламивудин. Фармакокинетичните параметри са сравними с тези при възрастни.

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ на долутегравир с данни от инфектирани с HIV-1 възрастни показва, че няма клинично значим ефект на възрастта върху експозицията на долутегравир.

Фармакокинетичните данни за долутегравир и ламивудин при лица на възраст >65 години са ограничени.

Бъбречно увреждане

Получени са фармакокинетични данни за долутегравир и ламивудин поотделно.

Бъбречният клирънс на непроменено активно вещество е второстепенен път на елиминиране на долутегравир. Проучване за фармакокинетиката на долутегравир е проведено при лица с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} <30 ml/min). Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики между пациенти с тежко бъбречно увреждане (CL_{Cr} <30 ml/min) и съответстващи здрави индивиди. Долутегравир не е проучван при пациенти на диализа, въпреки че не се очакват разлики в експозицията.

Проучванията с ламивудин показват, че плазмените концентрации (AUC) са повишени при пациенти с бъбречна дисфункция поради намален клирънс.

Въз основа на данните за ламивудин, Dovato не се препоръчва при пациенти с креатининов клирънс <50 ml/min.

Чернодробно увреждане

Получени са фармакокинетични данни за долутегравир и ламивудин поотделно.

Долутегравир се метаболизира и елиминира главно чрез черния дроб. Единична доза от 50 mg долутегравир е приложена на 8 участници с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh клас B) и на 8 съответстващи здрави възрастни контроли. Макар че общата концентрация на долутегравир в плазмата е сходна, при участниците с умерено чернодробно увреждане е наблюдавано 1,5 до 2 пъти повишаване на експозицията на несвързан долутегравир, в сравнение със здравите контроли. Не се счита, че е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане. Ефектът на тежко чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на долутегравир не е проучен.

Данните, получени при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане показват, че фармакокинетиката на ламивудин не се повлиява значително от чернодробната дисфункция.

Полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими

Няма данни, че обичайният полиморфизъм при лекарство-метаболизиращите ензими променя фармакокинетиката на долутегравир в клинично значима степен. В метаанализ с използване на фармакогеномни проби, събрани в клинични изпитвания при здрави участници, участниците с UGT1A1 (n=7) генотип, определящ слаб метаболизъм на долутегравир, са имали 32 % по-нисък клирънс на долутегравир и 46 % по-висока стойност на AUC в сравнение с лица с генотип, асоцииран с нормален метаболизъм чрез UGT1A1 (n=41).

Пол

Популационни фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от клинични проучвания, при които долутегравир или ламивудин са прилагани на възрастни лица в комбинация с други антиретровирусни лекарства не са показали клинично значим ефект на пола върху експозицията на долутегравир или ламивудин. Няма доказателство, че коригирането на дозата на долутегравир или ламивудин ще е необходимо, въз основа на ефектите на пола върху фармакокинетичните параметри.

Раса

Популационни фармакокинетични анализи, използващи сборни фармакокинетични данни от клинични проучвания, при които долутегравир е прилаган на възрастни в комбинация с други антиретровирусни лекарства, не е показал клинично значим ефект на расата върху експозицията на долутегравир. Фармакокинетиката на долутегравир след перорално приложение на единична доза при участници от японски произход е сходна с наблюдаваните параметри при участници от западното полукуълбо (САЩ). Няма доказателство, че коригирането на дозата на долутегравир или ламивудин ще е необходимо, въз основа на ефектите на расата върху фармакокинетичните параметри.

Коинфекция с хепатит В или С

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че коинфекция с вируса на хепатит С няма клинично значим ефект върху експозицията на долутегравир. Данните за лица с коинфекция с хепатит В са ограничени (вж. точка 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма налични данни за ефектите от комбинацията на долутегравир и ламивудин при животни.

Канцерогенеза и мутагенеза

Долутегравир не е мутагенен или кластогенен в *in vitro* тестове при бактерии и клетъчни култури от бозайници и при *in vivo* микронуклеарен тест при гризачи. Ламивудин не е мутагенен в бактериални тестове, но както други нуклеозидни аналози, инхибира клетъчната репликация на ДНК при тестове *in vitro* при бозайници, като теста за миши лимфом. Резултатите от два *in vivo* микронуклеарни теста на плъхове с ламивудин са отрицателни. Ламивудин не е показал никаква генотоксична активност в проучванията *in vivo*.

Канцерогенният потенциал на комбинация от долутегравир и ламивудин не е тестван. Долутегравир не е канцерогенен при продължителни проучвания при мишки и плъхове. При дългосрочни проучвания за канцерогенност при перорално приложение при плъхове и мишки, ламивудин не показва никакъв канцерогенен потенциал.

Проучвания за репродуктивна токсичност

В проучвания за репродуктивна токсичност при животни е установено, че долутегравир и ламивудин преминават през плацентата.

Перорално приложение на долутегравир при бременни плъхове при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 17-ти гестационен ден, не е предизвикало токсичност за майката, токсичност за развитието или тератогенност (37,2 пъти клиничната експозиция при хора при прием на гладно на 50 mg въз основа на AUC). Пероралното приложение на долутегравир при бременни зайци при дози до 1 000 mg/kg дневно от 6-ти до 18-ти гестационен ден не е предизвикало токсичност за развитието или тератогенност (0,55 пъти клиничната експозиция при хора при прием на гладно на 50 mg въз основа на AUC). При зайци токсичност за майката (намален прием на храна, отделяне на малко/никакви фекалии/урина, спиране на наддаването на тегло) е наблюдавана при дози от 1 000 mg/kg (0,55 пъти клиничната експозиция при хора при прием на гладно на 50 mg въз основа на AUC)

Ламивудин не е тератогенен при проучвания при животни, но има признаци за увеличение на случаите на ранна ембрионална смърт при зайци при относително ниска системна експозиция, сравнима с тази при хора. Подобен ефект не се наблюдава при плъхове дори при много висока системна експозиция.

Проучвания върху фертилитета при плъхове показват, че долутегравир или ламивудин нямат ефект върху фертилитета при мъжките или женските.

Токсичност при многократно прилагане

Ефектът на продължително ежедневно лечение с високи дози долутегравир е оценен в проучвания за токсичност при многократно перорално приложение при плъхове (до 26 седмици) и при маймуни (до 38 седмици). Основният ефект на долутегравир е гастроинтестинална непоносимост или дразнене при плъхове и маймуни при дози, които водят до системна експозиция приблизително 28,5 и съответно 1,1 пъти клиничната експозиция при хора при прием на 50 mg единична доза на гладно въз основа на AUC. Тъй като се счита, че гастроинтестиналната непоносимост се дължи на локално приложение на активното вещество, измерването в mg/kg или mg/m² е подходяща детерминанта за обхващане на безопасността във връзка с тази токсичност. Гастроинтестинална непоносимост при маймуни настъпва при 30 пъти еквивалентната доза при хора в mg/kg (въз основа на човек с телесно тегло 50 kg) и 11 пъти еквивалентната доза при хора в mg/m² за клинична доза от общо 50 mg дневно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат
Манитол (E421)
Повидон (K29/32)
Натриев стеарилфумарат

Покритие на таблетката

Хипромелоза (E464)
Макрогол
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни, бели бутилки от HDPE (полиетилен с висока плътност), затворени с полипропиленова запушалка, защитена от деца, запечатани с полиетилен-съдържащо индукционно термозапечатано покритие. Всяка опаковка съдържа една бутилка с 30 филмирани таблетки.

Групови опаковки, съдържащи 90 (3 опаковки по 30) филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1370/001
EU/1/19/1370/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 01 юли 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА (САМО ЕДИНИЧНИ ОПАКОВКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovato 50 mg/300 mg филмирани таблетки
долутегравир/ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и 300 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1370/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

dovato

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (САМО ГРУПОВИ ОПАКОВКИ — С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovato 50 mg/300 mg филмирани таблетки
долутегравир/ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и 300 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 90 (3 опаковки по 30) таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1370/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

dovato

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX — КОМПОНЕНТ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovato 50 mg/300 mg филмирани таблетки
долутегравир/ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и 300 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки. Компонент на групова опаковка, не може да се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1370/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

dovato

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Dovato 50 mg/300 mg таблетки
долутегравирир/ламивудин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа долутегравири натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравири и 300 mg ламивудин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ViiV Healthcare BV

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/19/1370/001

EU/1/19/1370/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Dovato 50 mg/300 mg филмирани таблетки

долутегравир/ламивудин
(dolutegravir/lamivudine)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Dovato и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Dovato
3. Как да приемате Dovato
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Dovato
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Dovato и за какво се използва

Dovato е лекарство, което съдържа две активни вещества, използвани за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ): долутегравир и ламивудин. Долутегравир принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *интегразни инхибитори* (ИИ), а ламивудин принадлежи към група антиретровирусни лекарства, наречени *нуклеозидни аналози инхибитори на обратната транскриптаза* (НИОТ).

Dovato се използва за лечение на ХИВ при възрастни и юноши над 12-годишна възраст, с телесно тегло най-малко 40 kg.

Dovato не излекува ХИВ инфекцията; той поддържа количеството на вируса във Вашия организъм на ниско ниво. Това помага за поддържане на броя на CD4 клетките в кръвта Ви. CD4 клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за организма Ви в борбата с инфекцията.

Не всеки отговаря на лечението с Dovato по един и същи начин. Вашият лекар ще проследява ефективността от лечението Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Dovato

Не приемайте Dovato:

- ако сте **алергични** (*свръхчувствителни*) към долутегравир или ламивудин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако приемате лекарство, наречено **фампридин** (известно също като далфампридин; използвано при множествена склероза).

→ Ако смятате, че нещо от посоченото по-горе се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар.**

Предупреждения и предпазни мерки

Някои хора, които приемат Dovato или други комбинации за лечение на ХИВ, са изложени на повишен риск от развитие на сериозни нежелани реакции, отколкото други. Необходимо е да познавате допълнителните рискове:

- ако имате умерено или тежко чернодробно заболяване
- ако някога сте имали чернодробно заболяване, включително хепатит В или С (ако имате хепатит В инфекция, не трябва да прекъсвате приема на Dovato без консултация с Вашия лекар, тъй като хепатитът Ви може да се появи отново)
- ако имате проблем с бъбреците.

→ **Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Dovato**, ако някое от посочените по-горе твърдения се отнася за Вас. Може да се наложи да Ви се направят допълнителни изследвания, включително кръвни изследвания, докато приемате лекарството. За повече информация вижте точка 4.

Алергични реакции

Dovato съдържа долутегравир. Долутегравир може да предизвика сериозна алергична реакция, известна като *реакция на свръхчувствителност*. Трябва да сте запознати с важните признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Dovato.

→ **Прочетете информацията** „Алергични реакции“ в точка 4 на тази листовка.

Следете за важни симптоми

Някои хора, които приемат лекарства за лечение на ХИВ инфекция, развиват други състояния, които могат да бъдат сериозни. Те включват:

- симптоми на инфекции и възпаление
- ставна болка, скованост и костни проблеми.

Трябва да познавате важните признаци и симптоми, за които да следите, докато приемате Dovato.

→ **Прочетете информацията** в „Други възможни нежелани реакции“ в точка 4 на тази листовка.

Пазете другите хора

ХИВ инфекцията се предава чрез сексуален контакт с човек, който е инфектиран, или чрез заразна кръв (например чрез използване на едни и същи игли за инжекция). Когато приемате това лекарство, Вие все още може да предадете ХИВ, въпреки че рискът се понижава при ефективна антиретровирусна терапия. Обсъдете с Вашия лекар необходимите предпазни мерки, за да избегнете инфектиране на други хора.

Деца

Това лекарство не трябва да се използва при деца на възраст под 12 години, тъй като не е проучвано при тези пациенти.

Други лекарства и Dovato

Информирайте Вашия лекар ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Не приемайте Dovato със следното лекарство:

- фампридин (известно също като далфампридин), използвано при **множествена склероза**.

Някои лекарства могат да повлияят действието на Dovato или да увеличат вероятността от поява на нежелани реакции. Dovato също така може да повлияе върху действието на други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате някое от следните лекарства:

- метформин, за лечение на **диабет**
- лекарства, наречени **антиациди**, за лечение на **лошо храносмилане и киселини в стомаха**. **Не приемайте антиацид 6 часа, преди да приемете Dovato, или най-малко 2 часа след като приемете лекарството (вижте също точка 3 „Как да приемате Dovato“)**
- добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий. **Ако приемате Dovato с храна**, можете да приемате добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий по едно и също време с Dovato. **Ако не приемате Dovato с храна, не приемайте добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, за**

времето от 6 часа преди да приемете Dovato или поне 2 часа след като го приемете (вижте също точка 3, „Как да приемате Dovato“)

- емтрицитабин, етравирин, ефавиренц, невирапин или типранавир/ритонавир, за лечение на **ХИВ инфекция**
- лекарства (обикновено в течна форма), съдържащи сорбитол и други захарни алкохоли (като ксилитол, манитол, лактитол или малтитол), ако се приемат редовно
- кладрибин, за лечение на **левкемия** или **множествена склероза**
- рифампицин, за лечение на туберкулоза (ТБ) и други **бактериални инфекции**
- фенитоин и фенобарбитал, за лечение на **епилепсия**
- окскарбазепин и карбамазепин, за лечение на **епилепсия** или **биполярно разстройство**
- **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum*), растително средство за лечение на **депресия**.

→ **Информирайте Вашия лекар или фармацевт**, ако приемате някое от тези лекарства. Вашият лекар може да реши да коригира дозата Ви или че се нуждаете от допълнителни прегледи.

Бременност

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност:

→ **Говорете с Вашия лекар** относно рисковете и ползите от приема на Dovato.

Приемането на Dovato към момента на зачеването или през първите шест седмици от бременността може да увеличи риска от вроден дефект, наречен дефект на невралната тръба, като например спина бифида (нарушение в развитието на гръбначния стълб и гръбначния мозък).

Ако е възможно да забременеете, докато приемате Dovato:

→ **Говорете с Вашия лекар** и обсъдете дали е необходимо да използвате контрацепция като например презерватив или таблетки.

Уведомете незабавно лекаря си, ако забременеете или планирате бременност. Вашият лекар ще преразгледа лечението Ви. Не спирайте употребата на Dovato без да се консултирате с лекаря си, тъй като това може да навреди на Вас и на детето, с което сте бременна.

Кърмене

ХИВ-положителните жени не трябва да кърмят, тъй като ХИВ инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Малко количество от съставките на Dovato може да премине и в кърмата Ви.

Ако кърмите или ако мислите да кърмите:

→ **Незабавно се консултирайте с Вашия лекар.**

Шофиране и работа с машини

Dovato може да предизвика замаяване и други нежелани реакции, които да доведат до намаляване на вниманието.

→ Не шофирайте и не работете с машини, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

3. Как да приемате Dovato

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

- Препоръчителната доза Dovato е **една таблетка веднъж дневно**.

Гълтайте таблетката с малко течност. Dovato може да се приема със или без храна.

Употреба при юноши

Юноши на възраст между 12 и 17 години и с телесно тегло най-малко 40 kg могат да приемат дозата за възрастни от една таблетка веднъж дневно.

Антиацидни лекарства

Антиациди за лечение на лошо храносмилане и киселини в стомаха могат да попречат на Dovato да се абсорбира в организма Ви и да направят лекарството по-малко ефективно.

Не приемайте антиациди 6 часа, преди да приемете Dovato, или най-малко 2 часа след като приемете лекарството. Може да приемате други лекарства, понижаващи стомашната киселинност, като ранитидин и омепразол, по едно и също време с Dovato.

→ Говорете с Вашия лекар за допълнителен съвет относно приема с Dovato на лекарства, понижаващи стомашната киселинност.

Добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий

Добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, могат да попречат на Dovato да се абсорбира в организма Ви и да направят лекарството по-малко ефективно.

Ако приемате Dovato с храна, можете да приемате добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, по едно и също време с Dovato. Ако не приемате Dovato с храна, не приемайте добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий, за времето от 6 часа, преди да приемете Dovato, или поне 2 часа след приема на лекарството.

→ Говорете с Вашия лекар за допълнителен съвет относно приема с Dovato на добавки или мултивитамици, съдържащи калций, желязо или магнезий.

Ако сте приели повече от необходимата доза Dovato

Ако приемете прекалено много таблетки Dovato, **обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет.** Ако е възможно, покажете им опаковката на Dovato.

Ако сте пропуснали да приемете Dovato

Ако пропуснете доза, приемете я веднага след като си спомните. Но ако трябва да приемете следващата доза през следващите 4 часа, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното време. След това продължете лечението си както преди.

→ **Не вземайте двойна доза**, за да компенсирате пропуснатата доза.

Не спирайте приема на Dovato без съвет от Вашия лекар

Приемайте Dovato толкова дълго, колкото е препоръчал Вашият лекар. Не спирайте, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва. Спирането на Dovato може да повлияе на Вашето здраве и на бъдещото лечение.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава, **затова е много важно да уведомявате Вашия лекар за всички промени в здравословното Ви състояние.**

Алергични реакции

Dovato съдържа долутегравир. Долутегравир може да причини сериозна алергична реакция, известна като *реакция на свръхчувствителност*. Това е нечеста реакция (може да засегне до 1 на 100 човека) при хора, приемащи долутегравир. Ако получите някой от следните симптоми:

- кожен обрив
- висока температура (*треска*)
- липса на енергия (*умора*)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), причиняващо затруднение в дишането
- мускулни или ставни болки.

→ **Незабавно се обърнете към лекар.** Вашият лекар може да реши да Ви направи изследвания на черния дроб, бъбреците или кръвта, и може да Ви каже да спрете приема на Dovato.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** човека:

- главоболие
- диария
- гадене.

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10** човека:

- депресия (чувство на дълбока тъга и непълноценност)
- обрив
- сърбеж (*пруритус*)
- повръщане
- стомашна (*коремна*) болка или дискомфорт
- газове (*флатуленция*)
- замаяност
- сънливост
- трудно заспиване (*безсъние*)
- необичайни сънища
- липса на енергия (*умора*)
- косопад
- тревожност
- болка в ставите
- болка в мускулите.

Чести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на нивото на чернодробните ензими (*аминотрансферази*)
- повишаване на нивото на ензими, произведени в мускулите (*креатинфосфокиназа*).

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 100** човека:

- възпаление на черния дроб (*хепатит*)
- опит за самоубийство (особено при пациенти, които преди са имали депресия или психични проблеми)
- мисли за самоубийство (особено при пациенти, които преди са имали депресия или психични проблеми).

Нечести нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- намален брой клетки, участващи в кръвосъсирването (*тромбоцитопения*)
- нисък брой на червените кръвни клетки (*анемия*) или нисък брой на белите кръвни клетки (*неутропения*).

Редки нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 1000** човека:

- чернодробна недостатъчност (признаците могат да включват пожълтяване на кожата и бялото на очите или необичайно тъмна урина)
- подуване, понякога на лицето или устата (*ангиоедем*), което причинява затруднено дишане
- възпаление на панкреаса (*панкреатит*)
- разграждане на мускулна тъкан.

Редки нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- повишаване на ензим, наречен *амилаза*.

Много редки нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10 000** човека:

- лактатна ацидоза (излишък на млечна киселина в кръвта)
- изтръпване, чувство на мравучкане по кожата (бодлички и игли)
- усещане за слабост в крайниците.

Много редки нежелани реакции, които могат да се проявят в кръвните изследвания, са:

- невъзможност на костния мозък да произвежда нови червени кръвни клетки (*чиста аплазия на червените кръвни клетки*).

Други възможни нежелани реакции

Хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, могат да получат други нежелани реакции.

Симптоми на инфекция и възпаление

Хора с напреднала ХИВ инфекция или СПИН имат слаба имунна система и е по-вероятно да развият сериозни инфекции (опортюнистични инфекции). Тези инфекции може да са „тихи“ и да не се открият от отслабената имунна система преди започване на лечението. След започване на лечението, имунната система става по-силна и може да атакува инфекциите, което може да причини симптоми на инфекция или възпаление. Симптомите обикновено включват повишена температура и някои от следните симптоми:

- главоболие
- болка в стомаха
- затруднено дишане.

В редки случаи, когато имунната система стане по-силна, тя може също да атакува здрава тъкан в организма (*автоимунни заболявания*). Симптомите на автоимунните заболявания може да се развият много месеци след като започнете да приемате лекарство за лечение на ХИВ инфекция. Симптомите може да включват:

- палпитации (ускорен или неправилен сърдечен ритъм) или треперене
- хиперактивност (прекомерно безпокойство и движение)
- слабост, започваща в ръцете и краката и разпространяваща се по цялото тяло.

Ако получите някакви симптоми на инфекция или ако забележите някой от симптомите по-горе:

→ **Незабавно уведомете Вашия лекар.** Не приемайте други лекарства за инфекцията без съвета на Вашия лекар.

Болка в ставите, скованост и проблеми с костите

Някои хора, приемащи комбинирана терапия за ХИВ, развиват състояние, наречено *остеонекроза*. При това състояние части от костната тъкан са трайно увредени, поради намалено кръвоснабдяване на костта. По-вероятно е пациентите да развият това състояние:

- ако продължително време са приемали комбинирана терапия
- ако също така приемат противовъзпалителни лекарства, наречени кортикостероиди
- ако пият алкохол
- ако имунната им система е много слаба
- ако са с наднормено тегло.

Признаците на остеонекроза включват:

- скованост в ставите
- болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното или рамото)
- трудност при движение.

Ако забележите някой от тези симптоми:

→ **Уведомете Вашия лекар.**

Ефекти върху теглото, нивата на липиди и глюкоза в кръвта:

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка, нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Dovato

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и бутилката след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Dovato

- Активните вещества са долутегравир и ламивудин. Всяка таблетка съдържа долутегравир натрий, еквивалентен на 50 mg долутегравир и 300 mg ламивудин.
- Другите съставки са микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, магнезиев стеарат, манитол (E421), повидон (K29/32), натриев стеарилфумарат, хипромелоза (E464), макрогол, титанов диоксид (E171).
- Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Как изглежда Dovato и какво съдържа опаковката

Dovato филмирани таблетки са овални, двойноизпъкнали, бели таблетки, с вдлъбнато релефно означение „SV 137“ от едната страна.

Филмираните таблетки се доставят в бутилки, затворени със защитена от деца запушалка.

Всяка бутилка съдържа 30 филмирани таблетки.

Налични са и групови опаковки, съдържащи 90 филмирани таблетки (3 опаковки по 30 филмирани таблетки).

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 385 16051 999

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline (Malta) Limited
Tel: + 356 21 238131

Nederland

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

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPESSOAL, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiiv.fi.pt@viiivhealthcare.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
receptcia.sk@gsk.com

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 9212611

Κύπρος

GlaxoSmithKline (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 397000
gskcyprus@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 67312687
lv-epasts@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

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

United Kingdom

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {месец/ГГГГ}.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.