

gemini1 gemini2

Wyniki po 3 latach



PEŁNA MOC

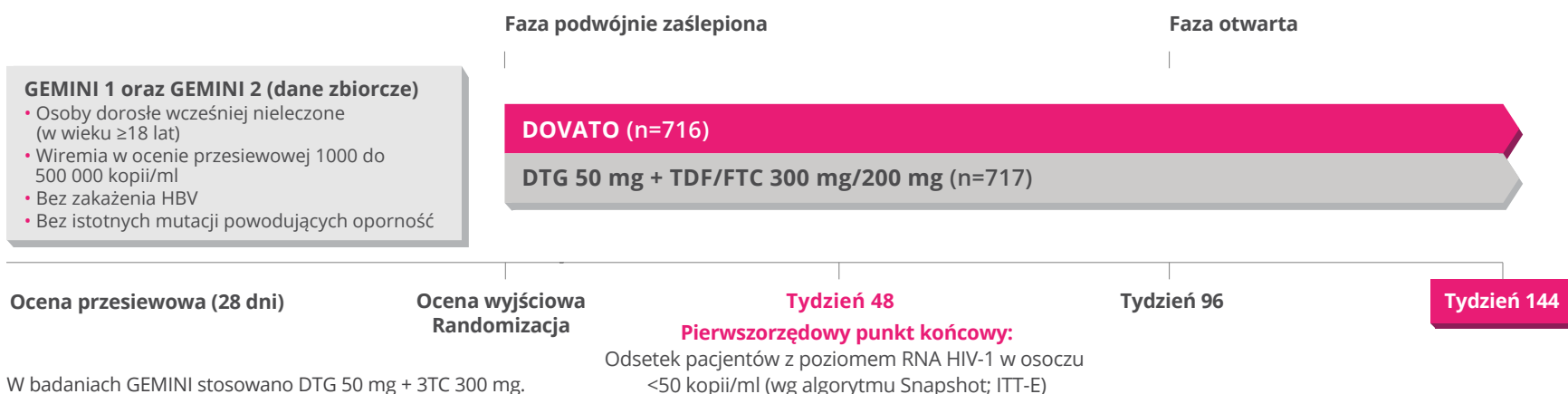
W PRZEŁOMOWEJ FORMULE

SKUTECZNA TERAPIA DLA PACJENTÓW
ŻYJĄCYCH Z ZAKAŻENIEM HIV, ZGODNA
Z MIĘDZYNARODOWYMI WYTTCZYMI

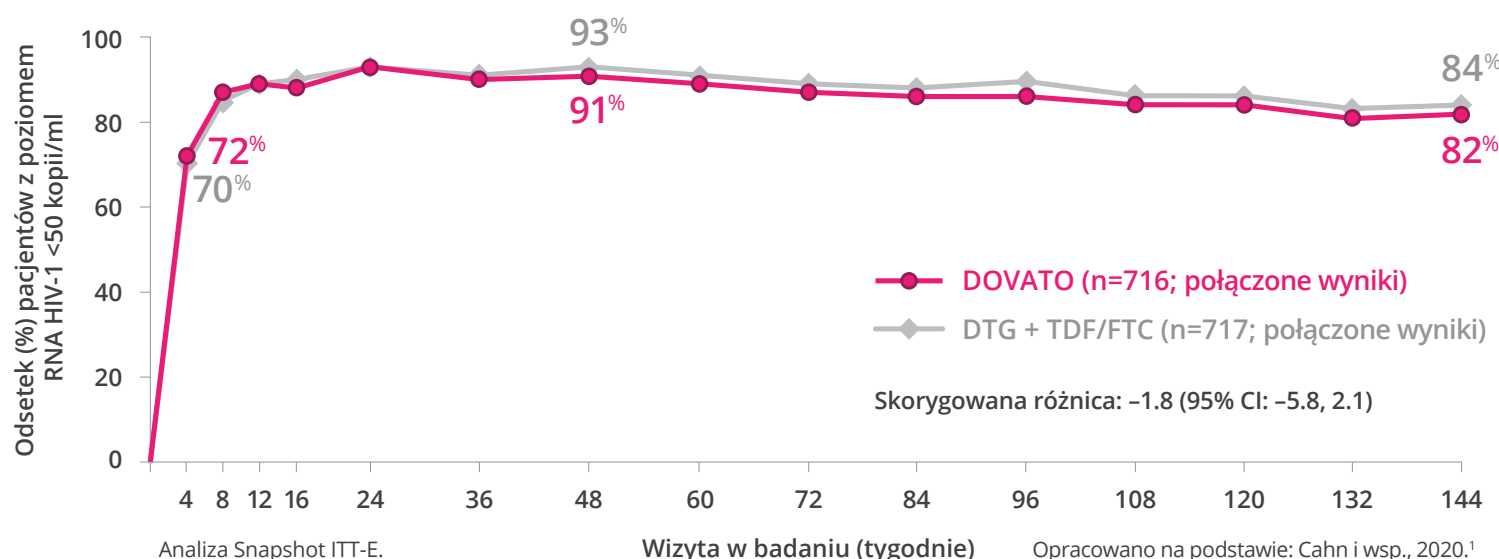


DOVATO VS DTG + TDF/FTC U WCZEŚNIEJ NIELECZONYCH PACJENTÓW

2 podwójnie zaślepione badania kliniczne fazy III o pełnej mocy statystycznej z udziałem łącznie ponad 1400 pacjentów¹



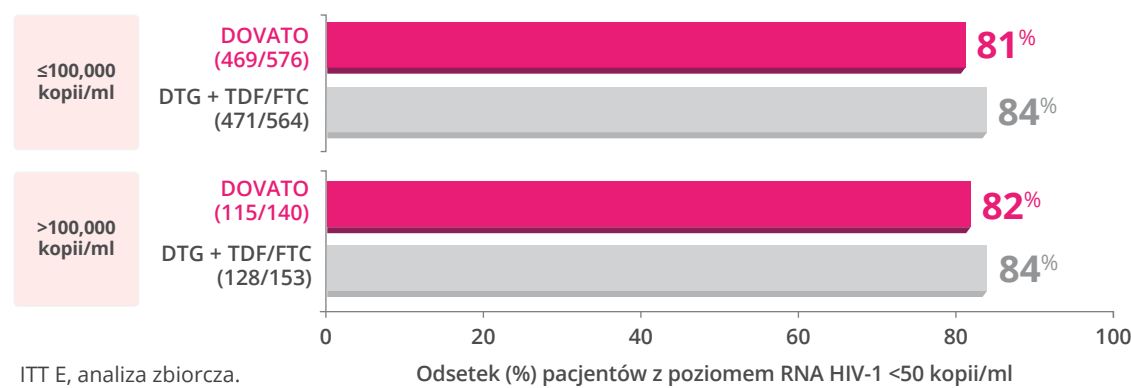
SZYBKĄ, WYSOKĄ I TRWAŁĄ SKUTECZNOŚĆ



DOVATO SUPRESJA WIREMII

Szybka: 72% w tygodniu 4
Wysoka: 91% w tygodniu 48
Trwała: 82% po 3 latach

Trwała supresja u pacjentów z wysokim wyjściowym poziomem wiremii



UDOWODNIONA WYSOKA BARIERA WOBEC ROZWOJU OPORNOŚCI

- Mała liczba przypadków wycofania z powodu potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego*:
—DOVATO: 12 (2%)
—DTG + TDF/FTC: 9 (1%)
- U jednego uczestnika z udokumentowanym nieprzestrzeganiem zasad leczenia rozwinęły się mutacje (M184V i R263R/K) związane z opornością w trakcie przyjmowania DTG + 3TC osobno; u pacjenta z powodzeniem przeprowadzono zmianę leczenia na DTG + DRV/c

BEZ TDF, TAF I ABC

Pacjenci leczeni schematem DOVATO: istotnie niższa częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem w porównaniu z DTG + TDF/FTC^{1†}

20% DOVATO (n=146/716) vs 27% DTG + TDF/FTC (n=192/717)

Profile zdarzeń niepożądanych ogółem były porównywalne w obu grupach

- Dowolne AE: DOVATO 86% (613/716) vs DTG + TDF/FTC 87% (625/717)
- AE prowadzące do przerwania leczenia: DOVATO 4% (31/716) vs DTG + TDF/FTC 5% (33/717)

[†]Współczynnik ryzyka względnego (95% CI) dla DOVATO wobec DTG + TDF/FTC wyniósł 0,76 (0,63; 0,92)¹

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

Więcej niż supresja: istotna poprawa biomarkerów kostnych i nerkowych po 3 latach w przypadku produktu DOVATO¹



Zmiany biomarkerów obrotu kostnego wykazują **STATYSTYCZNIE ISTOTNE RÓŻNICE NA KORZYŚĆ** terapii DOVATO wobec DTG + TDF/FTC[‡]



Zmiany biomarkerów czynności nerek wykazują **STATYSTYCZNIE ISTOTNE RÓŻNICE NA KORZYŚĆ** terapii DOVATO wobec DTG + TDF/FTC[‡]

—Zdarzenia niepożądane spowodowane zaburzeniami nerek i dróg moczowych były porównywalne w obu grupach



POPRAWA stosunku TC/HDL w obu grupach; statystycznie większa redukcja w grupie DTG + TDF/FTC

[‡]W badaniach GEMINI nie określono, czy te zmiany przekładają się na różnice kliniczne.



Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: bóle głowy (3%), biegunka (2%), nudności (2%) i bezsenność (2%). Najcięższym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas leczenia dolutegrawirem była reakcja nadwrażliwości, która obejmowała wysypkę i ciężkie zaburzenia czynności wątroby. Przed wdrożeniem oraz w trakcie leczenia Dovato należy monitorować enzymy wątrobowe.

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Dovato 50 mg/300 mg tabletki powlekane **SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY** Każda tabletka powlekana zawiera sól sodową dolutegrawiru w ilości odpowiadającej 50 mg dolutegrawiru oraz 300 mg lamiwudyny. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Tabletka powlekana (tabletki). Owalne, obustronnie wypukłe, białe tabletki powlekane o wymiarach około 18,5 x 9,5 mm, z wytłoczonym napisem „SV 137” na jednej stronie. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**
Wskazania do stosowania Produkt Dovato jest wskazany w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności typu 1 (HIV-1) u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg, bez rozpoznanej lub podejrzewanej oporności na jakiegokolwiek leki z grupy inhibitorów integrazy lub lamiwudynę. **Dawkowanie i sposób podawania** Produkt Dovato powinni przepisywać lekarze mający doświadczenie w leczeniu zakażenia HIV. Dawkowanie Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg) Zalecana dawka produktu Dovato u dorosłych i młodzieży to jedna tabletka 50 mg/300 mg raz na dobę. **Dawkowanie Dorośli i młodzież (w wieku powyżej 12 lat, o masie ciała co najmniej 40 kg)** Zalecana dawka produktu Dovato u dorosłych i młodzieży to jedna tabletka 50 mg/300 mg raz na dobę. **Dostosowanie dawki** Jeśli ze względu na interakcje z innymi lekami (np. ryfampicyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną, fenobarbitem, dziurawcem zwyczajnym, etrawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną lub typranawirem w skojarzeniu z rytonawirem, patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”) wskazane jest dostosowanie dawki, dostępny jest produkt zawierający sam dolutegravir. W tych przypadkach lekarz powinien odnieść się do właściwej Charakterystyki Produktu Leczniczego zawierającego dolutegravir. **Pominięcie dawki** W razie pominięcia dawki produktu Dovato, pacjent powinien możliwie jak najszybciej przyjąć pominiętą dawkę, chyba że termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny. Jeżeli termin przyjęcia kolejnej zaplanowanej dawki przypada w czasie krótszym niż 4 godziny, wówczas pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki i powinien po prostu powrócić do normalnego schematu przyjmowania leku. **Pacjenci w podeszłym wieku** Dostępne dane dotyczące stosowania produktu Dovato u pacjentów w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Nie ma konieczności dostosowania dawki. **Zaburzenia czynności nerek** Produkt Dovato nie jest zalecany u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 50 ml/min. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek. **Zaburzenia czynności wątroby** Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha). Brak danych dotyczących stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha); z tego względu należy zachować ostrożność stosując produkt Dovato u tych pacjentów. **Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Dovato u dzieci w wieku poniżej 12 lat lub o masie ciała mniejszej niż 40 kg. Brak dostępnych danych. **Sposób podawania** Podanie doustne. Produkt Dovato można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od niego. **Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi o wąskim indeksie terapeutycznym, będącymi substratami białek transportujących kationy organiczne (OCT) 2, w tym między innymi z famprydyną (zwaną również dalfamprydyną). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania** **Przeniesienie zakażenia wirusem HIV** Chociaż wykazano, że skuteczna supresja wirusa za pomocą terapii przeciwretrowirusowej znacznie zmniejsza ryzyko przeniesienia zakażenia drogą płciową, nie można wykluczyć resztkowego ryzyka. Należy przestrzegać środków ostrożności w celu uniknięcia przeniesienia zakażenia, zgodnie z wytycznymi krajowymi. **Reakcje nadwrażliwości** Po zastosowaniu dolutegrawiru obserwowano reakcje nadwrażliwości, które charakteryzowały się wysypką, objawami ogólnoustrojowymi, a czasem zaburzeniami narządowymi, w tym ciężkimi reakcjami dotyczącymi

wątroby. Należy niezwłocznie przerwać stosowanie produktu Dovato i innych podejrzewanych produktów leczniczych, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji nadwrażliwości (w tym między innymi ciężka wysypka lub wysypka, której towarzyszy zwiększona aktywność enzymów wątrobowych, gorączka, złe ogólne samopoczucie, zmęczenie, bóle mięśni lub stawów, pęcherze, zmiany w jamie ustnej, zapalenie spojówek, obrzęk twarzy, eozynofilia, obrzęk naczynioruchowy). Należy kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym aktywność aminotransferaz wątrobowych i stężenie bilirubiny. Opóźnienie zaprzestania leczenia produktem Dovato lub innymi podejrzewanymi substancjami czynnymi po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości może powodować wystąpienie reakcji alergicznej zagrażającej życiu. **Masa ciała i parametry metaboliczne** Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą wystąpić zwiększenie masy ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być po części związane z opanowywaniem choroby i ze stylem życia. W niektórych przypadkach można wykazać, że stężenie lipidów zmienia się w następstwie leczenia, jednak brak przekonujących dowodów na związek pomiędzy zwiększeniem masy ciała i jakąkolwiek określoną terapią. W celu właściwego monitorowania stężeń lipidów i glukozy we krwi, należy postępować zgodnie z przyjętymi wytycznymi odnośnie leczenia zakażeń HIV. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. **Choroby wątroby** U pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, poddawanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i mogących zakończyć się zgonem reakcji niepożądanych ze strony wątroby. Jeżeli jednocześnie stosowane są leki przeciwwirusowe w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z odpowiednimi informacjami dotyczącymi tych produktów. Produkt Dovato zawiera lamiwudynę, która wykazuje aktywność przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Dolutegravir nie wykazuje takiej aktywności. Lamiwudyna w monoterapii zazwyczaj nie jest uznawana za odpowiednie leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu B ze względu na wysokie ryzyko rozwoju oporności wirusa zapalenia wątroby typu B. Jeśli produkt Dovato stosuje się u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B, na ogół konieczne jest dodatkowe leczenie przeciwwirusowe. Należy postępować zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia. Jeśli leczenie produktem Dovato u pacjentów zakażonych jednocześnie wirusem zapalenia wątroby typu B zostanie przerwane, zaleca się okresową kontrolę zarówno testów czynności wątroby, jak i markerów replikacji wirusa HBV, ponieważ odstawienie lamiwudyny może spowodować nagłe zaostrzenie zapalenia wątroby. U pacjentów mających uprzednio zaburzenia czynności wątroby, w tym przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, częściej występują nieprawidłowości czynnościowe wątroby podczas skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego i należy je kontrolować według przyjętych standardów. Jeżeli są dowody nasilenia choroby wątroby u tych pacjentów, należy koniecznie rozważyć przerwanie bądź zakończenie leczenia. **Zespół reaktywacji immunologicznej** U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem immunologicznym w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (ang. combination antiretroviral therapy, CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Zwykle reakcje tego typu obserwowano w ciągu kilku pierwszych tygodni lub miesięcy od rozpoczęcia CART. Typowymi przykładami są: zapalenie siatkówki wywołane wirusem cytomegalii, uogólnione i (lub) miejscowe zakażenia prątkami oraz zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (często określane jako PCP). Wszystkie objawy stanu zapalnego są wskazaniem do przeprowadzenia badania i w razie konieczności rozpoczęcia leczenia. Zgłaszano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa-Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej; jednak czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu

leczenia. U niektórych pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C po rozpoczęciu leczenia dolutegrawirem obserwowano nieprawidłowości w wynikach badań biochemicznych wątroby, odpowiadające zespołowi reaktywacji immunologicznej. U pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C zaleca się monitorowanie wyników badań biochemicznych wątroby (patrz „Choroby wątroby” wyżej w tym punkcie, a także punkt „Działania niepożądane”). Zaburzenia czynności mitochondriów po narażeniu w okresie życia płodowego Analogi nukleozydów i nukleotydów mogą w różnym stopniu wpływać na czynność mitochondriów, co jest w największym stopniu widoczne w przypadku stawudyny, dydanozyny i zydowudyny. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów; dotyczyły one głównie schematów leczenia zawierających zydowudynę. Głównymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi są zaburzenia czynności układu krwiotwórczego (niedokrwistość, neutropenia) i zaburzenia metabolizmu (nadmiar mleczanów, zwiększenie aktywności lipazy). Zaburzenia te często były przemijające. Rzadko zgłaszano pewnego rodzaju, ujawniające się z opóźnieniem, zaburzenia neurologiczne (zwiększenie napięcia mięśni, drgawki, zaburzenia zachowania). Obecnie nie wiadomo, czy tego typu zaburzenia neurologiczne są przemijające czy trwałe. Należy wziąć pod uwagę powyższe wyniki w przypadku każdego dziecka narażonego w okresie życia płodowego na działanie analogów nukleozydów i nukleotydów, u którego występują ciężkie objawy kliniczne, szczególnie neurologiczne, o nieznanej etiologii. Powyższe wyniki nie stanowią podstawy do zmiany obecnych krajowych zaleceń dotyczących stosowania leczenia przeciwretrowirusowego u ciężarnych kobiet w celu zapobiegania wertykalnemu przeniesieniu HIV z matki na dziecko. Martwica kości Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (w tym związana ze stosowaniem kortykosteroidów, bifosfonianów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu leczeniu CART. Należy zalecić pacjentom, aby zasięgnęli porady lekarza, jeśli odczuwają bóle stawów, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się. Zakażenia oportunistyczne Pacjentów należy poinformować, że dolutegrawir, lamiwudyna lub jakiegokolwiek inne leki przeciwretrowirusowe nie eliminują zakażenia HIV oraz że nadal mogą u nich rozwijać się zakażenia oportunistyczne i inne powikłania zakażenia HIV. Dlatego pacjenci powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją kliniczną lekarzy mających doświadczenie w leczeniu chorób związanych z zakażeniem HIV. Interakcje z innymi produktami leczniczymi Zalecana dawka dolutegrawiru wynosi 50 mg dwa razy na dobę podczas jednoczesnego podawania z ryfampicyną, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną, fenobarbitalem, dziurawcem zwyczajnym, etrawiryną (bez wzmocnionych inhibitorów proteazy), efawirenzem, newirapiną lub typranawirem w skojarzeniu z rytonawirem. Produktu Dovato nie należy podawać jednocześnie z lekami zobojętniającymi sok żołądkowy zawierającymi kationy wielowartościowe. Zaleca się, aby leki zobojętniające sok żołądkowy zawierające kationy wielowartościowe przyjmować 2 godziny po zastosowaniu lub 6 godzin przed zastosowaniem produktu Dovato. Produkt Dovato i suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez mogą być stosowane w tym samym czasie, jeśli przyjmuje się je podczas posiłku. Jeśli produkt Dovato stosowany jest na czczo, zaleca się, aby suplementy lub preparaty wielowitaminowe zawierające wapń, żelazo lub magnez przyjmować 2 godziny po zastosowaniu lub 6 godzin przed zastosowaniem produktu Dovato. Dolutegrawir zwiększa stężenie metforminy. W celu utrzymania kontroli glikemii, należy rozważyć dostosowanie dawki metforminy podczas rozpoczynania lub zaprzestawania jednoczesnego podawania metforminy z produktem Dovato. Metformina jest wydalana przez nerki i dlatego istotne jest kontrolowanie czynności nerek podczas leczenia skojarzonego z produktem Dovato. Skojarzenie to może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (stopień 3a, klirens kreatyniny 45-59 ml/min) i zalecana jest ostrożność. Należy dokładnie rozważyć zmniejszenie dawki metforminy. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Dovato z kładrybiną. Produktu Dovato nie należy stosować w skojarzeniu z jakimkolwiek innym produktem leczniczym zawierającym dolutegrawir, lamiwudynę lub emtrycyabinę z wyjątkiem sytuacji, gdy konieczne jest dostosowanie dawki dolutegrawiru z uwagi na interakcje z innymi produktami leczniczymi. Wpływ na płodność, ciążę i laktację Kobiety w wieku rozrodczym Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować o ryzyku wad cewy nerwowej związanym ze stosowaniem dolutegrawiru (składnika produktu Dovato, patrz niżej) i rozważyć zastosowanie skutecznej metody antykoncepcji. Jeśli kobieta planuje ciążę, należy omówić z nią korzyści i ryzyka wynikające z dalszego leczenia produktem Dovato. Ciąża Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności dwulekowego schematu leczenia w czasie ciąży. Doświadczenie uzyskane w przeprowadzonym w Botswanie badaniu obserwacyjnym przebiegu ciąż u ludzi wskazuje na niewielkie zwiększenie częstości występowania wad cewy nerwowej; 7 przypadków na 3 591 urodzeń (0,19%; 95% CI 0,09%; 0,40%) u matek stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia zawierający dolutegrawir w porównaniu do 21 przypadków na 19 361 urodzeń (0,11%; 95% CI 0,07%; 0,17%) u kobiet stosujących w momencie poczęcia schemat leczenia nie zawierający dolutegrawiru.

Częstość występowania wad cewy nerwowej w ogólnej populacji wynosi od 0,5 do 1 przypadku na 1000 żywych urodzeń (0,05-0,1%). Większość wad cewy nerwowej pojawia się w ciągu pierwszych 4 tygodni rozwoju zarodkowego od momentu poczęcia (około 6 tygodni po ostatniej menstruacji). Jeśli ciąża zostanie potwierdzona w pierwszym trymestrze u pacjentki stosującej produkt Dovato, należy omówić z nią korzyści i ryzyko związane z kontynuacją leczenia produktem Dovato w porównaniu ze zmianą na inny schemat leczenia przeciwretrowirusowego, biorąc pod uwagę wiek ciążowy i krytyczny okres rozwoju wad cewy nerwowej. Analiza danych zebranych w rejestrze przypadków ciąży u kobiet przyjmujących leki przeciwretrowirusowe (ang. Antiretroviral Pregnancy Registry) nie wskazuje na zwiększenie ryzyka ciężkich wad wrodzonych u dzieci ponad 600 kobiet stosujących dolutegrawir w ciąży, jednak dane te nie są obecnie wystarczające, aby ocenić ryzyko wad cewy nerwowej. W badaniach dotyczących toksycznego wpływu dolutegrawiru na reprodukcję u zwierząt nie stwierdzono niekorzystnego wpływu na rozwój, w tym wad cewy nerwowej. Wykazano, że dolutegrawir przenika przez łożysko u zwierząt. Ponad 1000 przypadków narażenia na działanie dolutegrawiru w drugim i trzecim trymestrze ciąży wskazuje na brak dowodów na zwiększone ryzyko toksycznego działania na płód i noworodka. Produkt Dovato można stosować w drugim i trzecim trymestrze ciąży wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają możliwe ryzyko dla płodu. Duża ilość danych dotyczących zastosowania lamiwudyny u kobiet w ciąży (ponad 5 200 wyników uzyskanych w pierwszym trymestrze) wskazuje na brak działania toksycznego powodującego występowanie wad rozwojowych. Badania na zwierzętach wykazały, że lamiwudyna może hamować replikację DNA komórkowego. Znaczenie kliniczne tych obserwacji jest nieznane. Zaburzenia mitochondrialne W warunkach in vitro oraz in vivo wykazano, że analogi nukleozydów i nukleotydów powodują różnego stopnia uszkodzenia mitochondriów. Zgłaszano występowanie zaburzeń czynności mitochondriów u niemowląt bez wykrywalnego zakażenia HIV, narażonych w okresie życia płodowego i (lub) po urodzeniu na działanie analogów nukleozydów (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Karmienie piersią Nie wiadomo, czy dolutegrawir przenika do mleka kobiecego. Dostępne dane toksykologiczne z badań prowadzonych na zwierzętach wykazały przenikanie dolutegrawiru do mleka. U samic szczurów w okresie laktacji, które otrzymały pojedynczą dawkę doustną 50 mg/kg dolutegrawiru 10 dni po porodzie, dolutegrawir wykrywano w mleku w stężeniach zazwyczaj większych niż we krwi. Na podstawie danych od ponad 200 par matka/dziecko, leczonych z powodu HIV, stężenia lamiwudyny w surowicy dzieci karmionych piersią przez matki leczone z powodu zakażenia HIV są bardzo małe (<4% stężenia w surowicy matki) i stopniowo zmniejszają się do poziomów nieoznaczalnych u karmionych piersią dzieci, które ukończyły 24. tydzień życia. Brak dostępnych danych na temat bezpieczeństwa stosowania lamiwudyny u dzieci w wieku poniżej trzech miesięcy. Zaleca się, aby kobiety zakażone HIV w żadnych okolicznościach nie karmiły swoich dzieci piersią, w celu uniknięcia przeniesienia zakażenia HIV. Płodność Brak danych dotyczących wpływu dolutegrawiru lub lamiwudyny na płodność u mężczyzn i kobiet. Badania na zwierzętach nie wskazują na wpływ dolutegrawiru lub lamiwudyny na płodność samców i samic. **Działania niepożądane** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były bóle głowy (3%), biegunka (2%), nudności (2%) i bezsenność (2%). Najcięższym działaniem niepożądanym zgłaszanym podczas leczenia dolutegrawirem była reakcja nadwrażliwości, która obejmowała wysypkę i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane obserwowane w badaniu klinicznym i zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu są wymienione w tabeli według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Kategoria częstości	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</i>	
Niezbyt często:	neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość
Bardzo rzadko:	wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Niezbyt często:	nadwrażliwość (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”), zespół reaktywacji immunologicznej (patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</i>	
Bardzo rzadko:	kwasica mleczanowa
<i>Zaburzenia psychiczne:</i>	
Często:	depresja, lęk, bezsenność, niezwykle sny

Niezbyt często	myśli samobójcze*, próby samobójcze* *w szczególności u pacjentów z depresją lub chorobą psychiczną w wywiadzie.
<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Bardzo często:	ból głowy
Często:	zawroty głowy, senność
Bardzo rzadko:	neuropatia obwodowa, parestezje
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Bardzo często:	nudności, biegunka
Często:	wymioty, wzdęcia, ból brzucha/dyskomfort w jamie brzusznej
Rzadko:	zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i>	
Niezbyt często:	zapalenie wątroby
Rzadko	ostra niewydolność wątroby ¹
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Często:	wysypka, świąd, łysienie
Rzadko	obrzęk naczynioruchowy
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i>	
Często:	ból stawów, zaburzenia mięśni (w tym ból mięśni)
Rzadko:	rabdomioliza
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:</i>	
Często:	Zmęczenie
<i>Badania diagnostyczne:</i>	
Często:	zwiększona aktywność kinazy fosfokreatynowej (CPK), zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) i (lub) aminotransferazy asparaginianowej (AspAT)
Rzadko:	zwiększona aktywność amylazy
¹ To działanie niepożądane zidentyfikowano po wprowadzeniu do obrotu dolutegrawiru podczas obserwacyjnego zastosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Częstość występowania „rzadko” oszacowano na podstawie doniesień po wprowadzeniu do obrotu.	

Opis wybranych działań niepożądanych *Zmiany w wynikach laboratoryjnych badań biochemicznych* Zastosowanie dolutegrawiru związane było ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy w pierwszym tygodniu leczenia, jeśli był podawany z innymi przeciwretrowirusowymi produktami leczniczymi. Zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy wystąpiło w ciągu pierwszych czterech tygodni leczenia z zastosowaniem dolutegrawiru w skojarzeniu z lamiwudyną i pozostało stabilne po 48 tygodniach leczenia. W połączonych wynikach badań GEMINI średnia zmiana w odniesieniu do wartości początkowej wyniosła 10,3 µmol/l (zakres: 36,3 µmol/l do 55,7 µmol/l) po 48 tygodniach leczenia. Zmiany te związane są z hamującym działaniem dolutegrawiru na białka transportujące kreatyninę w kanalikach nerkowych. Zmian tych nie uważa się za istotne klinicznie i nie odzwierciedlają one zmian wskaźnika filtracji kłębuszkowej. *Jednocześnie występujące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C* Do badań fazy III z zastosowaniem dolutegrawiru jako oddzielnego składnika mogli być zakwalifikowali pacjenci z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, pod warunkiem, że początkowe wyniki badań czynności wątroby nie przekraczały 5 krotnie górnej granicy normy (GGN). Na ogół profil bezpieczeństwa u pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C był zbliżony do profilu bezpieczeństwa obserwowanego u

pacjentów bez jednocześnie występującego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C, chociaż we wszystkich badanych grupach nieprawidłowości w wynikach oznaczeń AspAT i AlAT były większe w podgrupie pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C. U niektórych pacjentów z jednocześnie występującym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B i (lub) C po rozpoczęciu stosowania dolutegrawiru obserwowano zwiększenie wyników badań biochemicznych wątroby, odpowiadające zespołowi reaktywacji immunologicznej; dotyczyło to w szczególności pacjentów, u których przerwano leczenie zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (patrz punkt patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). *Parametry metaboliczne* Podczas leczenia przeciwretrowirusowego mogą zwiększyć się masa ciała oraz stężenia lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). *Martwica kości* Przypadki martwicy kości odnotowano w szczególności u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). *Zespół reaktywacji immunologicznej* U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności w czasie rozpoczynania złożonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne. Zgłaszano również przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak opisywany czas do ich wystąpienia jest bardziej zmienny i mogą one wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia (patrz punkt patrz punkt „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”). Dzieci i młodzież Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących działania produktu Dovato u dzieci i młodzieży. Poszczególne substancje czynne oceniano u młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat). Na podstawie ograniczonych dostępnych danych dotyczących stosowania oddzielnie dolutegrawiru lub lamiwudyny w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi w leczeniu młodzieży (w wieku od 12 do 17 lat) nie stwierdzono żadnych dodatkowych rodzajów działań niepożądanych oprócz tych, które zaobserwowano w populacji osób dorosłych. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **Przedawkowanie** Nie określono swoistych objawów przedmiotowych i podmiotowych po ostrym przedawkowaniu dolutegrawiru lub lamiwudyny, z wyjątkiem tych, które są wymienione jako działania niepożądane. Nie istnieje swoiste leczenie w razie przedawkowania produktu Dovato. W razie przedawkowania, u pacjenta należy zastosować leczenie objawowe oraz odpowiednie monitorowanie, jeśli to konieczne. Ponieważ lamiwudyna poddaje się dializie, w leczeniu przedawkowania można zastosować hemodializę ciągłą, chociaż nie zostało to zbadane. Ze względu na fakt, że dolutegrawir w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł być w znacznym stopniu usuwany za pomocą dializy. **PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU** ViiV Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Holandia **NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I NAZWA ORGANU, KTÓRY JE WYDAŁ** EU/1/19/1370/001, EU/1/19/1370/002, Komisja Wspólnot Europejskich. Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI** Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **DATA PRZYGOTOWANIA INFORMACJI O LEKU** lipiec 2020

Wszystkie działania niepożądane produktów leczniczych należy zgłaszać do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego, GSK Services Sp. z o.o., ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, tel. (22) 576-90-00, fax (22) 576-92-81 i/lub Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, zgodnie z zasadami monitorowania bezpieczeństwa produktów leczniczych. Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie Urzędu www.urpl.gov.pl lub stronie głównej GSK - pl.gsk.com

*Pacjenci spełniali kryteria wycofania z powodu potwierdzonego niepowodzenia wirusologicznego, jeśli druga i kolejna wartość RNA HIV-1 spełniała którąkolwiek z następujących definicji: zmniejszenie wyjściowego poziomu RNA HIV-1 o <1 log₁₀ kopii/ml, chyba że poziom RNA HIV-1 <200 kopii/ml przed tygodniem 12; potwierdzony poziom RNA HIV-1 w osoczu ≥200 kopii/ml po potwierdzeniu kolejnej wartości RNA HIV-1 <200 kopii/ml.¹

Piśmiennictwo: 1. Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, et al. Durable efficacy of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in antiretroviral treatment-naïve adults with HIV-1 infection—3-year results from the GEMINI studies. Presented at: HIV Glasgow 2020; October 5-8, 2020; Virtual. Poster P018.