

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника (Бурцева І.Ю.), інструкції про застосування лікарського засобу (інформації для пацієнта), засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.

До Реєстраційного посвідчення
№ 1560 від 08.07.2019р.

VA/18171/01/01

Інформація для пацієнта АКРИПТЕГА (ACRIPTEGA)

Долутегравір (у вигляді натрію)/Ламівудин/Тенофовіру дизопроксилу фумарат 50 мг/300 мг/300 мг таблетки

Перед початком прийому даного препарату уважно прочитайте даний листок-вкладиш повністю, оскільки він містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте даний листок-вкладиш. У Вас може виникнути необхідність прочитати його знову.
- Якщо Ви маєте питання щодо даного препарату, зверніться за консультацією до свого лікаря.
- Даний препарат був призначений виключно для Вас. Не передавайте його іншим особам. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо вони мають симптоми захворювання, що виглядають подібними до Ваших.
- У разі будь-яких побічних ефектів зверніться до свого лікаря, включаючи небажані ефекти, що не вказані у даному листку-вкладиші. Див. розділ 4.

Що містить даний листок-вкладиш

1. Що таке АКРИПТЕГА та для чого використовується даний препарат.
2. Що Вам необхідно знати перед початком прийому препарату АКРИПТЕГА.
3. Як приймати препарат АКРИПТЕГА.
4. Можливі побічні ефекти.
5. Як зберігати препарат АКРИПТЕГА.
6. Вміст упаковки та інша інформація.

Що таке АКРИПТЕГА та для чого використовується даний препарат

АКРИПТЕГА є лікарським засобом, що містить три активних інгредієнти: долутегравір, тенофовіру дизопроксил та ламівудин. Долутегравір належить до групи антиретровірусних препаратів, що називаються інгібіторами інтегрази. Тенофовір є нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази, в той час як ламівудин належить до групи нуклеозидних аналогів інгібіторів зворотної транскриптази.

АКРИПТЕГА застосовується для лікування інфекції, спричиненої ВІЛ (вірус імунodefіциту людини), у дорослих та молодих людей з вагою не менше 30 кг.

АКРИПТЕГА не вилікує ВІЛ-інфекцію; препарат зменшує кількість вірусів у Вашому організмі та зберігає їх кількість на низькому рівні. Зменшення кількості вірусів допомагає збільшити кількість лейкоцитів, які називаються CD4 клітинами, що важливо у боротьбі з інфекцією.

АКРИПТЕГА не діє однаково добре у кожного. Ваш лікар перевірить, наскільки лікування є ефективним для Вас.

Для контролю ВІЛ-інфекції у Вас та припинення погіршення Вашого захворювання, Ви повинні регулярно приймати Ваші препарати проти ВІЛ, окрім випадків, коли Ваш лікар скаже Вам припинити прийом будь-якого препарату.

2. Що Вам необхідно знати перед початком прийому препарату АКРИПТЕГА

Не приймайте препарат АКРИПТЕГА, якщо:

- у Вас є алергія на долутегравір, тенофовіру дизопроксил, ламівудин або будь-які інші інгредієнти даного лікарського засобу (перераховані у розділі 6).

Автентичність перекладу засвідчено
Директор ТОВ «Кратіс ЛТД»
Бурцева І.Ю. 28.05.2020



- Ви приймаєте інший препарат, що називається дофетилід (для лікування захворювань серця). Якщо Ви вважаєте, що будь-що з перерахованого стосується Вас, повідомте про це Вашого лікаря.

Застереження та запобіжні заходи

Слідкуйте за важливими симптомами

У деяких людей, які приймають препарати для лікування ВІЛ-інфекції, розвиваються інші стани, що можуть бути серйозними.

Вони включають:

- інфекції та запалення
- біль у суглобах, скутість та проблеми з кістками

Вам необхідно знати про ці важливі ознаки та симптоми, щоб відслідковувати їх під час прийому препарату АКРИПТЕГА.

Повідомте Вашому лікарю щодо будь-якого грипоподібного захворювання – у разі його виникнення за місяць до початку прийому препарату АКРИПТЕГА або будь-коли під час прийому препарату АКРИПТЕГА.

Прочитайте інформацію «Інші можливі побічні ефекти» у розділі 4 даного листка-вкладиша.

Захистіть інших людей

ВІЛ-інфекція поширюється шляхом статевого контакту або з інфікованою кров'ю (наприклад при спільному використанні інфікованих голвок). Під час прийому даного препарату Ви все ще можете передати ВІЛ, але ризик знижується за рахунок ефективної антиретровірусної терапії. Обговоріть з Вашим лікарем запобіжні заходи, необхідні для запобігання інфікуванню інших людей.

Хвороби нирок

АКРИПТЕГА може впливати на Ваші нирки. Перед початком прийому даного лікарського засобу Вам може знадобитися здати аналізи крові для перевірки того, наскільки добре працюють Ваші нирки. Аналізи крові також можуть бути необхідними під час лікування для перевірки стану Ваших нирок.

Повідомте Вашого лікаря, якщо Ви маєте хворобу нирок, або якщо аналізи показали проблеми з Вашими нирками. У такому разі може бути необхідним зниження дози тенофовіру дизопроксилу та ламівудину. У подібних випадках слід застосовувати лікарські форми тенофовіру дизопроксилу та ламівудину, відмінні від таких у АКРИПТЕГА.

Зазвичай препарат АКРИПТЕГА не приймають з іншими препаратами, що можуть пошкодити Ваші нирки (див. «Інші лікарські засоби та АКРИПТЕГА»). Якщо цього не можна уникнути, у Вас може виникнути необхідність у регулярних тестах для перевірки роботи Ваших нирок.

Захворювання печінки

Повідомте Вашого лікаря, якщо у Вас в анамнезі є хвороби печінки, гепатити. ВІЛ-інфіковані пацієнти із захворюванням печінки, включаючи хронічний гепатит В або С, які отримують лікування антиретровірусними препаратами, мають вищий ризик тяжких та потенційно смертельних ускладнень з боку печінки. Якщо Ви інфіковані ВІЛ та вірусом гепатиту В, Ваш лікар уважно підбере найкраще лікування для Вас. Якщо у Вас в анамнезі є захворювання печінки або хронічний гепатит В, Ваш лікар може призначити аналізи крові для спостереження за функціонуванням Вашої печінки.

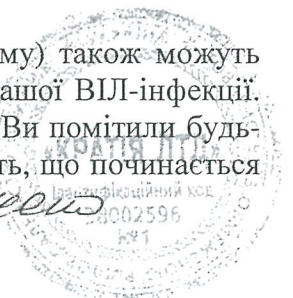
Спостереження за інфекціями

У деяких пацієнтів із запущеною ВІЛ-інфекцією (СНІД) та наявністю СНІД-асоційованої (опортуністичної) інфекції в анамнезі, незабаром після початку анти-ВІЛ терапії можуть виникнути ознаки та симптоми запалення внаслідок попередніх інфекцій. Дані симптоми можуть бути наслідком покращення імунної відповіді організму, що дає змогу організму боротися з інфекціями, які могли існувати без очевидних симптомів.

Аутоімунні захворювання (імунна система атакує здорові тканини організму) також можуть виникати після того, як Ви розпочнете прийом препаратів для лікування Вашої ВІЛ-інфекції.

Вони можуть з'явитися через багато місяців після початку лікування. Якщо Ви помітили будь-які симптоми інфекції або інші симптоми, такі як м'язова слабкість, слабкість, що починається

Автентичність перекладу засвідчено
 Директор РВ «Кратіс ЛТД»
 Грощев С.Ю. 18.05.2017



у руках та стопах і поширюється вгору до тулуба, серцебиття, тремор або гіперактивність, терміново повідомте Вашому лікарю для отримання необхідного лікування.

Проблеми з кістками

У деяких пацієнтів при прийомі комбінованої антиретровірусної терапії може виникнути захворювання кісток під назвою *остеонекроз* (загибель кісткової тканини, що спричинена недостатнім кровопостачанням кістки). Тривалість антиретровірусної терапії, застосування кортикостероїдів, таких як дексаметазон або преднізолон, вживання алкоголю, тяжка імуносупресія, а також надлишкова вага можуть бути деякими із багатьох факторів ризику розвитку цього захворювання. Ознаками остеонекрозу є скутість суглобів, ломота та біль (особливо у кульшовому суглобі, коліні та плечі) та складнощі при рухах. Якщо Ви помітили будь-яку із цих ознак, повідомте Вашому лікарю. Проблеми з кістками (що іноді призводять до переломів) також можуть з'явитися внаслідок пошкодження клітин нирок (див. розділ 4, Можливі побічні ефекти).

Діти

АКРИПТЕГА може застосовуватися лише у дітей та молодих осіб з вагою не менше 40 кг. Для пацієнтів з вагою менше 30 кг, можуть знадобитися інші лікарські засоби, що мають менший вміст долутегравіру, тенофовіру або ламівудину.

Інші лікарські засоби та АКРИПТЕГА

Повідомте Вашому лікарю, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати будь-які інші лікарські засоби, включаючи ті препарати, що Ви купуєте без рецепту та трав'яні препарати. Ви **не повинні** приймати препарат АКРИПТЕГА з дофетилідом, який застосовується для лікування серцевих захворювань.

Деякі лікарські засоби можуть впливати на дію препарату АКРИПТЕГА або посилювати побічні ефекти. АКРИПТЕГА також може впливати на дію інших препаратів.

Повідомте Вашому лікарю, якщо Ви приймаєте будь-що з наступного:

- метформін, для лікування діабету
- антацидні засоби, для лікування порушення травлення та печії. Не приймайте антацидний засіб протягом 6 годин до прийому препарату АКРИПТЕГА або щонайменше 2 години після його прийому
- харчові добавки кальцію, заліза та мультивітаміни. Не приймайте харчові добавки кальцію, заліза або мультивітаміни протягом 6 годин до прийому препарату АКРИПТЕГА або щонайменше 2 годин після його прийому
- етравірин, ефавіренз, фозампренавір/ритонавір, невірапін або типранавір/ритонавір, для лікування ВІЛ-інфекції
- рифампіцин, для лікування туберкульозу та інших бактеріальних інфекцій
- фенітоїн та фенобарбітал, для лікування епілепсії
- окскарбазепін та карбамазепін, для лікування епілепсії або біполярних розладів
- звіробій (*Hypericum perforatum*), рослинний лікарський засіб, що застосовується для лікування депресії
- інші препарати, що містять тенофовіру дизопроксил, емтрицитабін, ламівудин або зальцитабін для лікування ВІЛ-інфекції.

Дуже важливо повідомити своєму лікарю, якщо Ви приймаєте інші препарати, що можуть пошкодити Ваші нирки. Вони включають:

- аміноглікозиди, пентамідин або ванкоміцин (для лікування бактеріальної інфекції)
- амфотерицин В (для лікування грибової інфекції)
- фоскарнет, ганцикловір або цидофовір (для лікування вірусної інфекції)
- адефовіру дипивоксил (для лікування інфекції, спричиненої вірусами гепатиту В)
- такролімус (для супресії імунної системи)
- інтерлейкін-2 (для лікування раку)
- нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ, для полегшення болю у кістках або м'язах).

Автентичність перекладу засвідчено
 Директор ДВ «Кратіс ЛТД»
 Вирчево Т.Ю. 28.06.2020



Якщо Ви приймаєте будь-який із цих препаратів, Ваш лікар може підібрати Вам дозу або призначити додаткові обстеження.

Інші лікарські засоби, що містять диданозин (для лікування ВІЛ-інфекції):

Прийом лікарського засобу АКРИПТЕГА з препаратами, що містять диданозин може підвищити вміст диданозину у Вашій крові. При одночасному прийомі препаратів, що містять тенофовіру дизопроксил та диданозин, зрідка повідомлялося про запалення підшлункової залози та лактоацидоз (надлишок молочної кислоти у крові), що іноді призводило до смерті. Поєднання тенофовіру дизопроксилу з диданозином також може знизити ефект антиретровірусної терапії. Ваш лікар уважно розгляне, чи лікувати Вас за допомогою поєднання тенофовіру дизопроксилу та диданозину.

Якщо Ви приймаєте інший противірусний препарат для лікування ВІЛ, що називається інгібітором протеази, Ваш лікар може призначити аналізи крові для ретельного спостереження за функцією нирок.

Також важливо повідомити Вашому лікарю, якщо Ви приймаєте ледіпасвір/софосбувір, софосбувір/велпатасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір для лікування інфекції, спричиненої вірусами гепатиту С.

Вагітність

Якщо Ви вагітні або завагітнієте, або плануєте мати дитину, поговоріть з Вашим лікарем щодо ризиків та переваг прийому препарату АКРИПТЕГА. Ваш лікар перегляне Ваше лікування.

Прийом АКРИПТЕГА під час зачаття або протягом перших дванадцяти тижнів вагітності може збільшити ризик такого типу вродженої вади, як дефект нервової трубки, а саме спіна біфіда (аномалія спинного мозку).

Якщо Ви можете завагітніти під час прийому АКРИПТЕГА і Ви не плануєте вагітніти, рекомендовано наступне:

- Ви робите тести на вагітність
- Ви використовуєте ефективну контрацепцію для запобігання вагітності.

Не переривайте прийом препарату АКРИПТЕГА без консультації з Вашим лікарем, оскільки це може завдати шкоди Вам та Вашій ненародженій дитині.

Грудне вигодовування

Якщо Ви прагнете годувати груддю Вашу дитину, Вам необхідно обговорити ризики та переваги з Вашим лікарем.

Керування автомобілем та механізмами

АКРИПТЕГА може спричинити запаморочення та інші побічні ефекти, що знижують увагу. Не керуйте автомобілем або механізмами, поки Ви не переконаєтесь у відсутності у Вас побічних ефектів, що впливають на керування автомобілем або використання механізмів.

Інші інгредієнти АКРИПТЕГА

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (1 мг) на одну таблетку, тобто, можна сказати, що препарат є «вільним від натрію». Важливо враховувати вплив допоміжних речовин усіх препаратів, які приймає пацієнт.

3. Як приймати препарат АКРИПТЕГА

Завжди приймайте препарат АКРИПТЕГА, точно дотримуючись вказівок лікаря. Не припиняйте його прийом без узгодження з вашим лікарем. Порадьтеся з Вашим лікарем, якщо Ви невпевнені.

Звичайною дозою є одна таблетка один раз на добу.

Ви можете приймати препарат АКРИПТЕГА під час їжі або між прийомами їжі.

Антацидні засоби, харчові добавки кальцію, заліза, мультивітаміни

Запитайте поради у Вашого лікаря, якщо Ви приймаєте:

- антацидний засіб (препарат для лікування порушення травлення та печії)
- харчові добавки кальцію
- харчові добавки заліза
- мультивітаміни.

Звернення на перекладу засвідчено
 Директор ТОВ «Край-Е ЛТД»
 Бурчова І.Ю. 28.06.2020



Приймайте ці препарати щонайменше за 6 годин до прийому препарату АКРИПТЕГА або приймайте препарат АКРИПТЕГА щонайменше через 2 годин після прийому антацидного засобу, харчової добавки кальцію чи заліза або мультівітамінів.

Діти та підлітки

Доза препарату АКРИПТЕГА для дітей та підлітків з вагою не менше 30 кг – одна таблетка один раз на добу. Діти та підлітки, у яких ВІЛ-інфекція є резистентною до лікарських засобів, подібних до препарату АКРИПТЕГА, **не повинні** приймати препарат АКРИПТЕГА.

Лікарський засіб АКРИПТЕГА непридатний для застосування дітям з вагою менше 30 кг, у такому разі необхідно застосовувати інші лікарські форми.

Якщо Ви прийняли більше препарату АКРИПТЕГА, ніж потрібно

Якщо Ви прийняли забагато таблеток препарату АКРИПТЕГА, зверніться за порадою до Вашого лікаря. По можливості покажіть йому упаковку препарату АКРИПТЕГА.

Якщо Ви забули прийняти препарат АКРИПТЕГА

Якщо Ви пропустили дозу препарату АКРИПТЕГА, прийміть препарат, як тільки згадаєте. Але якщо прийом наступної дози повинен бути раніше, ніж за 12 годин, пропустіть дозу, про яку Ви забули, та прийміть наступну дозу у звичний час. Потім продовжуйте лікування як і раніше. Не потрібно подвоювати дозу, щоб надолужити пропущену дозу. Даний препарат містить менше 1 ммоль натрію (1 мг) на одну таблетку, тобто, можна сказати, що препарат є переважно «вільним від натрію».

4. Можливі побічні ефекти

Подібно до інших лікарських засобів, даний препарат може спричинити побічні ефекти, але вони трапляються не у кожного. Повідомте Вашому лікарю у випадку будь-якого погіршення Вашого стану. Зміни можуть бути спричинені як лікарським засобом, так і погіршенням стану.

Алергічні реакції

У разі виникнення алергічної реакції, негайно зверніться до Вашого лікаря, оскільки лікар може вирішити, що Вам необхідно припинити прийом препарату АКРИПТЕГА. Ознаками алергічних реакцій є:

- шкірний висип
- лихоманка
- втомлюваність
- підшкірний набряк, що може поширитися на обличчя або рот, та утруднення дихання
- біль у м'язах та суглобах.

Лактоацидоз (надлишок молочної кислоти в крові) є **рідкісним** (може виникнути менш ніж у 1 пацієнта із 1000), але серйозним побічним ефектом, що може бути летальним. Наступні побічні ефекти можуть бути ознаками лактоацидозу:

- глибоке, прискорене дихання
- сонливість
- відчуття нудоти (нудота), хворобливість (блювання) та біль у животі.

Дуже поширені побічні ефекти (виникають у понад 1 із 10 осіб)

головний біль

діарея

відчуття нудоти (нудота)

утруднене засинання (безсоння).

Аналізи також можуть показати:

- патологічно низькі рівні фосфатів у крові.

Поширені побічні ефекти (можуть виникати менш ніж у 1 із 10 осіб)

висип, сверблячка (свербіж)

хворобливість (блювання), абдомінальний (у животі) біль та дискомфорт, здуття (метеоризм), безсоння, патологічні сновидіння, депресія

запаморочення, втомлюваність.

Аналізи також можуть показати:

- проблеми з печінкою

Автентичність перекладу засвідчено
 Директор ДВ «Кратіс ЛТД»
 [підпис] 19.05.2025



- підвищення рівня ферменту, що називається креатинкіназою.

Непоширені побічні ефекти (можуть виникати менш ніж у 1 із 100 осіб)

алергічні реакції (див. опис вище)

біль у шлунку (животі), спричинений запаленням підшлункової залози

жовтушність шкіри та очей, свербіж або біль у животі (шлунку), спричинені запаленням печінки

біль у м'язах та суглобах

біль у кістках та переломи кісток, що можуть бути спричинені пошкодженням нирок (див. Застереження та запобіжні заходи), суїцидальні думки та поведінка (особливо у пацієнтів, які раніше мали депресію або проблеми з психічним здоров'ям).

Аналізи також можуть показати:

- зниження калію в крові
- проблеми з підшлунковою залозою
- зниження кількості клітин, залучених до згортання крові (тромбоцитопенія)
- низька кількість еритроцитів (анемія) або низька кількість лейкоцитів (нейтропенія).

Рідкісні побічні ефекти (можуть виникати менш ніж у 1 із 1000 осіб)

лактоацидоз (надлишок молочної кислоти в крові)

ожиріння печінки

запалення нирок, посилене сечовивипускання та відчуття спраги

зміни у сечі та біль у спині, спричинені проблемами з нирками, включаючи ниркову недостатність.

Аналізи також можуть показати:

- пошкодження нирок
- підвищення рівня креатиніну у крові
- підвищення рівня ферменту, що називається *амілаза*.

Дуже рідкісні побічні ефекти (можуть виникати менш ніж у 1 із 10000 осіб)

оніміння, відчуття поколювання шкіри (шпильки та голки)

нездатність кісткового мозку утворювати нові еритроцити (істинна еритроцитарна аплазія).

Побічні ефекти з невідомою частотою:

- підвищення рівня жирів у крові (гіперліпідемія) та патологічне підвищення рівня цукру крові. Ваш лікар проведе аналізи для виявлення цих змін
- поява симптомів інфекції, як частина «синдрому імунної реактивації» (див. Застереження та запобіжні заходи).

Якщо будь-який із побічних ефектів стає серйозним, або якщо Ви помітили будь-який побічний ефект, що не вказаний у даному листку-вкладиші, повідомте Вашому лікарю.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас є будь-який з побічних ефектів, повідомте Вашому лікарю. Це включає небажані ефекти, що не вказані у даному листку-вкладиші. При можливості, Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через національну систему повідомлень. Шляхом повідомлення про побічні ефекти Ви можете допомогти надати більше інформації щодо безпеки даного препарату.

5. Як зберігати препарат АКРИПТЕГА

Зберігати даний препарат поза полем зору та досяжності дитини.

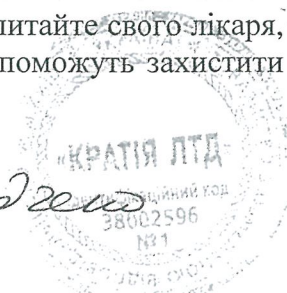
Не зберігати при температурі вище 30 °C. Зберігати в оригінальній упаковці. Утилізувати через 90 днів після першого відкриття. Не застосовувати даний лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці після «EXP». Дата закінчення терміну придатності відповідає останньому дню вказаного місяця.

Не викидати будь-які препарати до стічних вод або побутових відходів. Запитайте свого лікаря, як утилізувати препарати, що більше не використовуються. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Що входить до складу препарату АКРИПТЕГА

Автентичність перекладу за свідомо
Директор ЮВ "Кратія ЛТД"
28.06.2020



Активними інгредієнтами даного препарату є долутегравір (у вигляді натрію), ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат. Кожна таблетка містить 50 мг долутегравіру (у вигляді натрію), 300 мг ламівудину та 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Іншими інгредієнтами є:

Ядро таблетки: маніт; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят; повідон; лактоза, моногідрат; натрію кроскармелоза та магнію стеарат.

Плівкова оболонка: спирт полівініловий, титану діоксид, макрогол/поліетиленгліколь, тальк. Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (1 мг) на одну таблетку, тобто, можна сказати, що препарат є переважно «вільним від натрію».

Як виглядає препарат АКРИПТЕГА та вміст упаковки

Двоопукла таблетка зі скошеними краями, капсулоподібної форми, вкрита плівковою оболонкою від білого до майже білого кольору, з відбитком «М» з одного боку та «LTD» з іншого боку таблетки.

АКРИПТЕГА постачається в круглому синьому непрозорому флаконі, виготовленому з ПВД (HDPE), закритому синьою непрозорою поліпропіленовою кришкою з осушувачем. Кожний флакон містить 30 або 90 або 180 таблеток.

Постачальник

Майлан Лабораторізі Лімітед
Плот №564/A/22, Роад №92, Джубілі Хілс
Хайдерабад – 500096
Телангана, Індія
[Mylan Laboratories Limited
Plot No.564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills
Hyderabad – 500096
Telangana India]
Електронна пошта: Imitiaz.Basade@mylan.in

Виробник

Майлан Лабораторізі Лімітед
Плот №: 11-12 та 13, Індор СЕЗ
Фарма Зон, Фаза-II, Сектор-III, Пітампур – 454775
Діст.-Дхар, Мадх'я-Прадеш Індія
[Mylan Laboratories Limited
Plot no: 11-12 & 13, Indore SEZ
Pharma Zone, Phase-II, Sector-III Pithampur – 454775
Dist. Dhar, Madhya Pradesh India]

З приводу будь-якої інформації щодо даного препарату, звертайтеся до місцевого представника постачальника.

Дата останнього перегляду даного листка-вкладиша – липень 2019 року

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сторінці Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я (ВООЗ): <https://extranet.who.int/prequal/>.

Щодо SmPC (Короткої характеристики лікарського засобу) для Долутегравір (у вигляді натрію)/Ламівудин/Тенофовіру дизопроксилу фумарату 50 мг/300 мг/300 мг таблетки зверніться до веб-сторінки WHO-PQ (прекваліфікація ВООЗ).

Реєстраційне посвідчення в Зімбабве №: 2018/7.13/5737

Реєстраційне посвідчення в Ботсвані №: BOT1703219

Реєстраційне посвідчення в Танзанії №: TZ18 H 0188

Реєстраційне посвідчення NAFDAC (Національна агенція з управління та контролю за лікарськими засобами та харчовими продуктами) №: B4-9927

Продукт був вироблений за ліцензією патентного пулу лікарських засобів

Постачання продукту на приватний ринок заборонене.

*Автентичність перекладу засвідчено
Директор ДВ «Крайєм»
Григор'єв Ю.Ю. 28.05.2020*



Будь-яке інше використання заборонене.

РОМ

Схема 2

Р.Р.

Список - 1



Вироблено:

Майлан Лабораторізі Лімітед

Плот № 11-12 та 13, Індор СЕЗ, Фарма Зон, Фаза-ІІ, Сектор-ІІІ, Пітампур – 454775, Діст.-
Дхар (МП) Індія

[Mylan Laboratories Limited

Plot No. 11,12 & 13, Indore SEZ, Pharma Zone, Phase-II,
Sector-III, Pithampur - 454775, Dist.- Dhar (MP) India].

75073863

Автентичність перекладу засвідчено
Директор ТОВ «Кратія ЛТД»
Бурцева І.Ю. 18.06.2020



Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань, викладена мовою відповідно до вимог щодо мови, визначених абзацом другим частини третьої статті 26 Закону України "Про засади державної мовної політики"

До Реєстраційного Посвідчення

№ 1560 від 08.07.2019 р.

VA/18171/01/01

Долутеґравір/Ламівудин/Тенофовіру дизопроксилу фумарат
50 мг/300 мг/300 мг таблетки
(Майлан Лабораторіз Лімітед), НА688

WHOPAR, частина 4

Липень 2019 р.
Розділ 6 оновлений: квітень 2020 р.

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, РЕКОМЕНДОВАНА ВООЗ-ІНК

У цій короткій характеристиці лікарського засобу основна увага приділяється застосуванню лікарського засобу, що охоплюється Програмою ВООЗ із прекваліфікації лікарських засобів. Рекомендації щодо застосування ґрунтуються на керівних принципах ВООЗ та на інформації, отриманій від строгих регуляторних органів (термін має бути переглянутий). Даний лікарський засіб може бути дозволено для додаткового або іншого застосування за рішенням національних органів регулювання лікарських засобів.



1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

[Торгова назва НА688]¹

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг долутеґравіру (у вигляді натрію), 300 мг ламівудину і 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату.

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить приблизно 131,4 мг маніту, 136 мг лактози, моногідрату і 1 мг (0,04 ммоль) натрію (тобто препарат практично не містить натрію).

Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Двоопукла таблетка зі скошеними краями, капсулоподібної форми, вкрита плівковою оболонкою від білого до майже білого кольору, з відбитком «М» з одного боку та «LTD» з іншого боку таблетки.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Препарат [Торгова назва НА688] показаний для лікування дорослих та підлітків із масою тіла щонайменше 30 кг, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

Слід урахувати вимоги офіційних керівництв із лікування пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, наприклад керівництв, оприлюднених ВООЗ.

Щодо застосування антиретровірусних лікарських засобів для постконтактної профілактики, слід брати до уваги інформацію, викладену в найновіших офіційних керівництвах, наприклад у керівництвах, оприлюднених ВООЗ.

4.2 Спосіб застосування та дози

Препарат [Торгова назва НА688] повинен призначати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Дозування

Дорослі

Доза препарату [Торгова назва НА688] становить одну таблетку один раз на добу.

Корекція дози

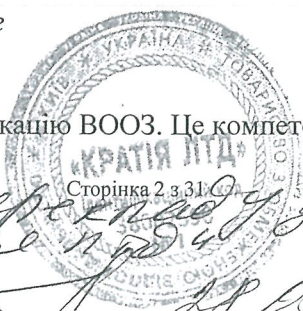
У тих випадках, коли є показання для припинення лікування одним із компонентів препарату [Торгова назва НА688] або коли необхідна корекція дози, слід застосовувати окремі препарати долутеґравіру, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу. Слід ознайомитись з інструкцією для медичного застосування кожного окремого лікарського засобу.

Якщо пацієнти, інфіковані ВІЛ-1, мають резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази (документально підтверджену або підозрювану), необхідні додаткові дози долутеґравіру. Слід ознайомитись з інструкцією для медичного застосування долутеґравіру для отримання додаткової інформації.

Підлітки з масою тіла щонайменше 30 кг

¹ Торгові назви не проходять прекваліфікацію ВООЗ. Це компетенція національних органів регулювання лікарських засобів.

Автентичність перекладу за свідченням
директор ТОВ «КРАТІА ЛІД»
Липень 2020



Доза долутеґравіру для підлітків із масою тіла щонайменше 30 кг, інфікованих ВІЛ-1, без резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази становить одну таблетку препарату [Торгова назва НА688] один раз на добу. Інформація про застосування долутеґравіру підліткам, інфікованим ВІЛ-1, із резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази є недостатньою.

Діти

Препарат [Торгова назва НА688] не слід застосовувати дітям із масою тіла менше 30 кг, оскільки даний препарат не дозволяє провести відповідну корекцію дози. Потрібні окремі препарати, що містять меншу кількість долутеґравіру, тенофовіру дизопроксилу або ламівудину.

Пацієнти літнього віку

Препарат [Торгова назва НА688] слід з обережністю застосовувати пацієнтам літнього віку (див. розділ 4.4).

Порушення функції нирок

Легке порушення функції нирок (кліренс креатиніну 50–80 мл/хв):

Пацієнтам із легким порушенням функції нирок корекція дози не потрібна.

Помірне або тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну > 50 мл/хв):

Препарат [Торгова назва НА688] не рекомендується застосовувати пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв (див. розділи 4.4. і 5.2), оскільки неможливо провести відповідну корекцію дози. Таким пацієнтам слід застосовувати окремі препарати долутеґравіру, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу.

Порушення функції печінки

Немає потреби у корекції дози для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції печінки (клас А або В за шкалою Чайлда — П'ю). Дані щодо застосування долутеґравіру пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) відсутні; тому таким пацієнтам препарат [Торгова назва НА688] слід застосовувати з обережністю.

Припинення терапії

Якщо пацієнтам із коінфекцією ВІЛ та вірусу гепатиту В (ВГВ) припиняють застосовувати препарат [Торгова назва НА688], то такі пацієнти потребуватимуть ретельного спостереження щодо ознак загострення гепатиту (див. розділ 4.4).

Пропуск дози

Якщо пацієнт пропустив дозу препарату [Торгова назва НА688], йому слід прийняти пропущену дозу якомога швидше за умови, що до прийому наступної дози залишається не менше 12 годин. Якщо наступну дозу необхідно приймати впродовж 12 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу, а повернутися до звичайного режиму дозування.

Спосіб застосування

Застосовувати перорально.

Рекомендується проковтувати таблетку препарату [Торгова назва НА688] цілою, запиваючи водою.

Препарат [Торгова назва НА688] зазвичай можна приймати незалежно від вживання їжі.

Якщо є резистентність ВІЛ-1 до препаратів класу інгібіторів інтегрази, препарат [Торгова назва НА688] бажано застосовувати під час вживання їжі, щоб збільшити його всмоктування (особливо пацієнтам із мутаціями Q148).

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі 6.1.
- Одночасне застосування з дофетилідом.

Відомості про стан лікування за свідченням
Директор ДР, КРАСЕ ЛТД
Витчило І. Ю 28.05.2020

134

4.4 Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні

Загальні дані

До початку лікування, що включає ламівудин і тенофовіру дизопроксил, всім пацієнтам необхідно визначити наявність антитіл до ВГВ (див. нижче «Пацієнти з коінфекцією ВІЛ та вірусу гепатиту В (ВГВ) або С (ВГС)»).

Передача ВІЛ-інфекції

Ефективна противірусна терапія може істотно знизити ризик передачі інфекції статевим шляхом. Однак такий ризик не може бути усунений повністю. Тому необхідно вживати запобіжних заходів для попередження передачі інфекції відповідно до національних рекомендацій та інших нормативів.

Резистентність ВІЛ-1 до препаратів класу інгібіторів інтегрази

Приймаючи рішення про застосування долутеґравіру у разі резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази, слід враховувати, що активність долутеґравіру суттєво зменшується при інфікуванні пацієнта штамми вірусу з мутацією Q148 + ≥ 2 вторинні мутації G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Точно не відомо, якою мірою долутеґравір забезпечує додаткову ефективність при наявності такої резистентності ВІЛ-1 до препаратів класу інгібіторів інтегрази.

Реакції підвищеної чутливості

При застосуванні долутеґравіру повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, які характеризувалися висипаннями, системними змінами, а іноді — дисфункцією органів, включаючи тяжкі реакції з боку печінки. Долутеґравір та інші підозрювані препарати необхідно негайно відмінити, якщо виникають реакції підвищеної чутливості (включаючи тяжке висипання або висипання, що супроводжується підвищенням рівнів печінкових ферментів, гарячку, загальне нездужання, втомлюваність, біль у м'язах або суглобах, утворення пухирів, ураження ротової порожнини, кон'юнктивіт, набряк обличчя, еозинофілію, ангіоневротичний набряк). Слід контролювати клінічний статус, включаючи визначення рівнів печінкових амінотрансфераз та білірубіну. Затримка у відміні лікування долутеґравіром або іншими підозрюваними діючими речовинами після виникнення реакцій підвищеної чутливості може призвести до розвитку алергічної реакції, що загрожує життю.

Синдром імунної реактивації

У інфікованих ВІЛ пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції та викликати серйозні клінічні прояви або погіршення симптомів. Зазвичай, такі реакції спостерігалися протягом перших декількох тижнів або місяців після початку КАРТ. Відповідними прикладами є цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані або локальні мікобактеріальні інфекції та пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*. Будь-які симптоми запалення слід оцінити та у разі потреби призначити відповідне лікування.

Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса й аутоімунний гепатит), які виникали у процесі відновлення імунітету. Однак час до виникнення захворювання, про який повідомлялося, є більш варіабельним, і ці явища можуть виникнути через багато місяців після початку лікування.

У деяких пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В або С на початку лікування долутеґравіром спостерігалось підвищення рівня печінкових ферментів, що відповідає синдрому відновлення імунітету. У пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В або С рекомендується контролювати функцію печінки. Особливу увагу слід приділяти початку або продовженню ефективної терапії гепатиту В (відповідно до керівництв із лікування), коли у пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В розпочинається терапія на основі долутеґравіру.

Панкреатит

Лікування препаратом [Торгова назва HA688] слід негайно припинити при появі клінічних ознак, симптомів або лабораторних відхилень, що свідчать про розвиток панкреатиту (див. розділ 4.8).

Функція нирок

Автентичність перевірено за допомогою
Директор ДВК КРАТІА ЛВДЧ
17.05.2020 28.05.2020

Ламівудин і тенофовіру дизопроксил виводяться головним чином нирками шляхом як клубочкової фільтрації, так і активної канальцевої секреції. Не рекомендується застосовувати препарат [Торгова назва НА688] пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Пацієнтам із помірним або тяжким порушенням функції нирок необхідна корекція дози ламівудину та тенофовіру дизопроксилу, яка неможлива у випадку таблеток із комбінацією фіксованих доз (див. розділи 4.2 та 5.2). При застосуванні тенофовіру дизопроксилу у клінічній практиці повідомлялося про ниркову недостатність, порушення функції нирок, підвищення рівня креатиніну, гіпофосфатемію та проксимальну тубулопатію (включаючи синдром Фанконі) (див. розділ 4.8).

Рекомендується визначати кліренс креатиніну/оцінювати функцію клубочків у всіх пацієнтів до початку лікування, а у разі клінічної необхідності також і під час лікування препаратом [Торгова назва НА688]. Якщо тест на креатинін доступний у звичайному режимі, то до початку застосування схем лікування, що включають тенофовіру дизопроксил, слід використовувати розрахункову швидкість клубочкової фільтрації на вихідному рівні. Якщо тест на креатинін не доступний у звичайному режимі, то індикаторні смужки для сечі можуть бути використані для виявлення глікозурії або тяжкої нефротоксичності при застосуванні тенофовіру дизопроксилу пацієнтам без факторів ризику. Тест на креатинін особливо рекомендований пацієнтам із високим ризиком (літній вік, супутнє захворювання нирок, тривалий цукровий діабет або неконтрольована артеріальна гіпертензія одночасно з підсиленими інгібіторами протеази або нефротоксичними препаратами), щоб виявити і обмежити подальше прогресування порушення функції нирок. Слід ретельно зважити користь та ризики. Якщо можливо, також слід вимірювати рівень фосфатів у сироватці крові таких пацієнтів. Якщо рівень фосфатів у сироватці крові пацієнта, який приймає даний лікарський засіб, становить < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) або кліренс креатиніну знижується до < 50 мл/хв, то необхідно повторно оцінити функцію нирок такого пацієнта протягом одного тижня, включаючи вимірювання рівня глюкози і калію в крові, а також глюкози в сечі (див. розділ 4.8, «проксимальна тубулопатія»). Оскільки препарат [Торгова назва НА688] є комбінованим лікарським засобом і інтервал дозування окремих компонентів не може бути змінений, необхідно припинити застосування даного препарату пацієнтам із підтвердженим кліренсом креатиніну < 50 мл/хв або зі зниженням рівня фосфатів у сироватці крові до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л).

Слід також розглянути необхідність припинення застосування даного препарату у разі прогресуючого зниження функції нирок, коли не виявлено жодної іншої причини. У тих випадках, коли є показання для припинення лікування одним із компонентів препарату або коли необхідна корекція дози, можна застосовувати окремі препарати долутеґравіру, ламівудину та тенофовіру дизопроксилу.

Слід уникати застосування даного препарату одночасно або після нещодавнього застосування нефротоксичного препарату (наприклад, високих доз або кількох нестероїдних протизапальних препаратів, аміноглікозидів, амфотерицину В, фоскарнету, ганцикловіру, пентамідину, ванкоміцину, цидофовіру, інтерлейкіну-2). Якщо одночасне застосування препарату [Торгова назва НА688] і нефротоксичних препаратів є неминучим, необхідно щотижня контролювати функцію нирок (див. розділ 4.5).

Не проводилося клінічного оцінювання застосування тенофовіру дизопроксилу пацієнтам, яким одночасно застосовували лікарські засоби, що виділяються тим самим нирковим шляхом, включаючи білок-транспортер органічних аніонів людини (hOAT) 1 та 3 або MRP 4 (наприклад, цидофовір, лікарський засіб зі встановленою нефротоксичністю). Ці ниркові транспортні білки можуть бути відповідальні за канальцеву секрецію і частково за ниркову елімінацію тенофовіру і цидофовіру. Отже, фармакокінетика цих лікарських засобів, які секретуються одним і тим же нирковим шляхом, включаючи транспортні білки hOAT 1 і 3 або MRP 4, може змінюватися при їх одночасному застосуванні. При відсутності явної необхідності не рекомендується одночасно застосовувати ці лікарські засоби, що секретуються тим самим нирковим шляхом, але якщо таке застосування є неминучим, необхідно щотижня контролювати функцію нирок (див. розділ 4.5).

Пацієнти літнього віку

У літніх пацієнтів зниження функції нирок є вірогіднішим, тому слід дотримуватися обережності при застосуванні тенофовіру дизопроксилу літнім пацієнтам.

Автентичність підтверджено засвідчено
Директор ДВ «Кравець мед»
С.М. Кравець 10.07.2020

Вплив на кістки

У контрольованому клінічному дослідженні за участю дорослих пацієнтів, проведеному для порівнявання застосування тенофовіру дизопроксилу та ставудину (обидва у комбінації з ламівудином та ефавіренцом), мінеральна щільність кісток хребта знижувалася, а кісткові біомаркери змінювались порівняно з вихідними показниками в обох групах лікування, але зміни були значно більшими в групі тенофовіру дизопроксилу на 144 тижні. Зниження мінеральної щільності стегнової кістки було достовірно більшим у цій групі до 96 тижнів. Однак через 144 тижнів ризик переломів не підвищувався, і не було жодних ознак клінічно значущих кісткових аномалій.

У підлітків віком 12 років і старше, інфікованих ВІЛ-1, середня швидкість приросту кісткової маси була меншою в групі, яка отримувала тенофовіру дизопроксил, порівняно з групою плацебо. Ознак впливу на скелетне зростання (зріст) не спостерігалось. Маркери кісткового ремоделювання у підлітків, яким застосовували тенофовіру дизопроксил, свідчать про збільшення кісткового ремоделювання, що узгоджується з ефектами у дорослих. Через можливий вплив тенофовіру на метаболізм кісткової тканини, препарат [Торгова назва НА688] слід застосовувати підліткам віком до 18 років тільки у тому випадку, якщо очікувана користь перевищує ризики (див. також розділ 4.8).

Кісткові аномалії (що інколи сприяють переломам) можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією (див. розділ 4.8). Якщо є підозра на аномалії кісткової тканини, то пацієнт має отримати консультацію відповідного спеціаліста.

Остеонекроз

Про випадки остеонекрозу повідомлялося зокрема у пацієнтів із захворюванням ВІЛ на пізніх стадіях або після тривалої комбінованої антиретровірусної терапії. Етіологія може бути багатофакторною і включає застосування кортикостероїдів, надмірне вживання алкоголю, тяжку імуносупресію і надмірну масу тіла. Пацієнтів слід попередити про необхідність консультації з лікарем, якщо у них виникли ломота та біль у суглобах, скутість або утруднення рухів у суглобах.

Функція печінки

Безпека та ефективність застосування препарату [Торгова назва НА688] пацієнтам зі значними супутніми захворюваннями печінки не встановлена. Пацієнти з наявною дисфункцією печінки, включаючи хронічний активний гепатит, мають підвищену частоту порушень функції печінки під час комбінованої антиретровірусної терапії і потребують спостереження відповідно до стандартної практики. При наявності ознак погіршення стану печінки необхідно розглянути призупинення або відміну застосування препарату таким пацієнтам.

Пацієнти з коінфекцією ВІЛ та вірусу гепатиту В (ВГВ) або С (ВГС)

Медичні працівники повинні керуватися відповідними чинними рекомендації щодо оптимального лікування пацієнтів із ВІЛ-інфекцією, коінфікованих ВГВ або ВГС.

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію, піддаються підвищеному ризику розвитку тяжких і потенційно смертельних побічних реакцій з боку печінки. У разі одночасного застосування протівірусних препаратів для лікування гепатиту В або С необхідно ознайомитися з відповідними інструкціями для медичного застосування таких лікарських засобів.

Ламівудин і тенофовіру дизопроксил також активні проти ВГВ. Тому припинення застосування препарату [Торгова назва НА688] пацієнтам, коінфікованим ВІЛ та ВГВ, може бути пов'язане з тяжкими загостреннями гепатиту. Пацієнти, коінфіковані ВІЛ та ВГВ, які припиняють лікування препаратом [Торгова назва НА688], мають перебувати під ретельним спостереженням із проведенням як клінічного, так і лабораторного моніторингу протягом щонайменше шести місяців після припинення лікування. При необхідності можна відновити лікування гепатиту В. Не рекомендується припиняти лікування пацієнтам із прогресуючим захворюванням печінки або цирозом печінки, оскільки загострення гепатиту після завершення лікування може призвести до печінкової декомпенсації.

Автентичні сторінки застосовувати за відгук
директор ДВЧ Ірина Іванівна
Володимир 4 10 18.05.2020

Противірусні препарати для лікування ВГС

Було продемонстровано, що одночасне застосування тенофовіру дизопрокси́лу з ледіпасвіром/софосбувіром, софосбувіром/велпатасвіром або софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром підвищує плазмові концентрації тенофовіру, особливо при одночасному застосуванні зі схемою лікування ВІЛ, що включає тенофовіру дизопрокси́л та фармакокінетичний підсилювач (наприклад, ритонавір). Пацієнти, яким застосовують ледіпасвір/софосбувір, софосбувір/велпатасвір або софосбувір/велпатасвір/воксилапревір одночасно з тенофовіру дизопрокси́лом, мають перебувати під спостереженням щодо побічних реакцій, пов'язаних із тенофовіру дизопрокси́лом.

Одночасне застосування інших лікарських засобів

Оскільки препарат [Торгова назва НА688] є комбінацією фіксованих доз, його не слід застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять будь-яку з таких самих діючих речовин, а саме долутеґравір, ламівудин або тенофовіру дизопрокси́л.

Через подібність до ламівудину, препарат [Торгова назва НА688] не слід застосовувати одночасно з іншими аналогами цитидину, такими як емтрицитабін. Препарат [Торгова назва НА688] не слід застосовувати одночасно з лікарськими засобами, що містять адефовіру дипівоксил або тенофовіру алафенамід.

Одночасне застосування тенофовіру дизопрокси́лу та диданозину не рекомендується, оскільки експозиція диданозину значно підвищується після одночасного застосування з тенофовіру дизопрокси́лом (див. розділ 4.5). Повідомлялося про рідкі випадки панкреатиту і лактацидозу, іноді зі смертельними наслідками.

Комбінація ламівудину з кладрибіном не рекомендується (див. розділ 4.5).

Відсутня інформація про безпеку та ефективність застосування препарату, що містить долутеґравір, ламівудин і тенофовіру дизопрокси́л, у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами.

Опортуністичні інфекції

У пацієнтів, яким застосовують препарат [Торгова назва НА688] або будь-яку іншу антиретровірусну терапію, можуть продовжувати розвиватися опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому пацієнти мають залишатися під ретельним клінічним спостереженням медичних працівників, які мають досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Маса тіла і метаболічні параметри

Під час антиретровірусної терапії може спостерігатися збільшення маси тіла та рівня ліпідів і глюкози в крові. Такі зміни частково можуть бути пов'язані з лікуванням захворювання і зі способом життя. Що стосується ліпідів, то в деяких випадках є докази зв'язку з лікувальними ефектами, в той час як для збільшення маси тіла немає переконливих доказів зв'язку з будь-якими конкретними лікувальними ефектами. Щодо проведення моніторингу рівня ліпідів і глюкози в крові слід дотримуватись чинних керівництв із лікування ВІЛ-інфекції. Порушення обміну ліпідів слід лікувати відповідно до клінічної доцільності.

Мітохондріальна дисфункція

Нуклеозидні і нуклеотидні аналоги можуть спричиняти пошкодження мітохондрій різного ступеня. Повідомлялося про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних немовлят, які піддавалися впливу нуклеозидних аналогів *in utero* або протягом постнатального періоду; це головним чином стосувалося схем, що включають зидовудин. Основними побічними реакціями є гематологічні (анемія, нейтропенія) і метаболічні (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці реакції часто бувають транзиторними. Рідко повідомлялося про деякі пізні неврологічні розлади (гіпертонія, судоми, розлади поведінки). Наразі невідомо, чи є такі неврологічні розлади транзиторними або постійними. Усі діти, які зазнали впливу нуклеозидних та нуклеотидних аналогів *in utero*, навіть ВІЛ-негативні діти, потребують клінічного та

Автоматичність перевірки завіданого
Директор ДОВи країя ЛД
Відомство 710 28.05.2020

лабораторного моніторингу і мають бути повністю обстеженими щодо можливої мітохондріальної дисфункції за наявності відповідних ознак або симптомів. Ці спостереження не впливають на національні рекомендації щодо антиретровірусного лікування вагітних жінок для запобігання вертикальній передачі ВІЛ-інфекції.

Допоміжні речовини

Даний лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (1 мг) на одну таблетку, тобто практично не містить натрію. Важливо враховувати вміст допоміжних речовин в усіх лікарських засобах, які приймає пацієнт.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Дослідження лікарської взаємодії препарату [Торгова назва HA688] не проводилися. Оскільки даний лікарський засіб містить долутеґравір, ламівудин і тенофовіру дизопрокси́л, то усі взаємодії, які були ідентифіковані для цих діючих речовин окремо, можуть стосуватися даної таблетованої комбінації фіксованих доз. Дослідження взаємодії цих діючих речовин проводилися тільки у дорослих.

Взаємодії, що стосуються долутеґравіру

Слід уникати факторів, що знижують концентрацію долутеґравіру в плазмі крові, за наявності ВІЛ-1, резистентного до препаратів класу інгібіторів інтегрази. Це включає одночасне застосування лікарських засобів, що знижують концентрацію долутеґравіру в крові (наприклад, антациди, що містять магній або алюміній, добавки заліза та кальцію, полівітаміни та засоби для індукції, етравірин (без підсилення інгібіторів протеаз), типранавір/ритонавір, рифампіцин, звіробі́й та деякі протиепілептичні лікарські засоби) (див. таблицю нижче).

Долутеґравір переважно виводиться шляхом метаболізму під дією ферменту UGT1A1. Долутеґравір також є субстратом уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT)1A3, UGT1A9, ферменту цитохрому Р450 (CYP) 3A4, Р-глікопротеїну (Р-gp) та білка резистентності раку молочної залози (BCRP); таким чином, лікарські засоби, які стимулюють ці ферменти, можуть знизити плазмову концентрацію долутеґравіру та зменшити його терапевтичний ефект (див. таблицю нижче). Одночасне застосування долутеґравіру з іншими лікарськими засобами, які пригнічують ці ферменти, може підвищити плазмову концентрацію долутеґравіру (див. таблицю нижче).

In vivo долутеґравір не впливає на мідазолам — детектор CYP3A4. На основі *in vivo* та *in vitro* даних, не очікується впливу долутеґравіру на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами будь-якого основного ферменту або транспортера, такого як CYP3A4, CYP2C9 та Р-gp (див. розділ 5.2).

Встановлені та можливі взаємодії з певними антиретровірусними та іншими лікарськими засобами наведені в наступній таблиці; фармакокінетичні дані відображають результати досліджень у дорослих.

Взаємодії, що стосуються ламівудину

Ймовірність метаболічних взаємодій є низькою через обмежений метаболізм, зв'язування з білками плазми і майже повний нирковий кліренс.

Введення триметоприму/сульфаметоксазолу 160 мг/800 мг призводить до збільшення експозиції ламівудину на 40 % через вміст триметоприму; сульфаметоксазол не взаємодіє. Проте, якщо у пацієнта немає порушення функції нирок, корекція дози ламівудину не потрібна (див. розділ 4.2). Ламівудин не впливає на фармакокінетику триметоприму або сульфаметоксазолу. Якщо одночасне застосування є необхідним, пацієнти повинні перебувати під клінічним спостереженням. Слід уникати одночасного застосування ламівудину з високими дозами ко-тримоксазолу для лікування пневмонії *Pneumocystis jirovecii* та токсоплазмозу.

Слід урахувати можливість взаємодії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються одночасно, особливо в тих випадках, коли основним шляхом елімінації є активна ниркова секреція через систему транспортера органічних катіонів, такими як триметоприм. Інші лікарські засоби (наприклад, ранітидин, циметидин) лише частково виводяться із залученням цього механізму, і для них продемонстрована

Автоматизована перевірка засвідчена
Директор ДВН Кривий Ріг 10.04.2020
Виконав: [підпис]

відсутність взаємодії з ламівудином. Нуклеозидні аналоги (наприклад, диданозин), такі як зидовудин, не виводяться із залученням цього механізму і їх взаємодія з ламівудином є маловірогідною.

При одночасному застосуванні з ламівудином спостерігалось помірне збільшення C_{max} (28 %) зидовудину, проте загальна експозиція (AUC) істотно не змінювалася. Зидовудин не впливає на фармакокінетику ламівудину (див. розділ 5.2).

Через подібність, препарат [Торгова назва НА688] не слід застосовувати одночасно з іншими аналогами цитидину, такими як емтрицитабін. Крім того, препарат [Торгова назва НА688] не слід застосовувати одночасно з будь-якими іншими лікарськими засобами, що містять ламівудин.

In vitro ламівудин інгібує внутрішньоклітинне фосфорилування кладрибіну, що призводить до потенційного ризику втрати ефективності кладрибіну у разі одночасного застосування в клінічній практиці. Деякі клінічні дані також підтверджують можливу взаємодію між ламівудином і кладрибіном. Тому одночасне застосування ламівудину з кладрибіном не рекомендується (див. розділ 4.4).

CYP3A не приймає участь у метаболізмі ламівудину, що робить малоімовірним взаємодію з лікарськими засобами, що метаболізуються цією системою (такими як інгібітори протеази).

Одночасне застосування розчину сорбіту (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) з одноразовим пероральним введенням розчину ламівудину 300 мг призводило до дозозалежного зниження експозиції ламівудину на 14 %, 32 % та 36 % (AUC_{∞}) і C_{max} ламівудину на 28 %, 52 % і 55 % у дорослих. Якщо це можливо, слід уникати тривалого одночасного застосування препарату [Торгова назва НА688] з лікарськими засобами, що містять сорбіт або інші осмотично діючі поліспирти або моносахаридні спирти (наприклад, ксиліт, маніт, лактит, мальтит). Якщо неможливо уникнути тривалого одночасного застосування, слід розглянути доцільність частішого моніторингу вірусного навантаження ВІЛ-1.

Взаємодії, що стосуються тенофовіру

Оскільки тенофовір виводиться головним чином нирками, одночасне застосування тенофовіру дизопрокси́лу з лікарськими засобами, що знижують функцію нирок або конкурують за активну канальцеву секрецію із залученням транспортних білків hOAT 1, hOAT 3 або MRP 4 (такими як цидофовір), може збільшувати сироваткові концентрації тенофовіру та/або лікарських засобів, що застосовуються одночасно.

Слід уникати одночасного застосування тенофовіру дизопрокси́лу з нефротоксичними лікарськими засобами. До останніх належать зокрема високі дози або кілька нестероїдних протизапальних препаратів, аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір та інтерлейкін-2 (див. розділ 4.4).

Оскільки такролімус може впливати на функцію нирок, при його одночасному застосуванні з тенофовіру дизопрокси́лом рекомендується ретельно спостерігати за станом пацієнта.

Враховуючи результати експериментів *in vitro* і встановлений шлях елімінації тенофовіру, потенціальна можливість CYP450-опосередкованих взаємодій між тенофовіром та іншими лікарськими засобами є маловірогідною.

Препарат [Торгова назва НА688] не слід застосовувати одночасно з будь-якими іншими лікарськими засобами, що містять:

- тенофовіру дизопрокси́л;
- тенофовіру алафенамід;
- адефовіру дипівоксил;
- диданозин.

Таблиця взаємодії

Взаємодії між препаратом [Торгова назва НА688] та одночасно застосовуваними лікарськими засобами перелічені у таблиці нижче (підвищення позначається символом «↑», зниження — «↓», відсутність змін

Автоматичність переплату засвідчено
Директор ДВК «Кратіс» ЛБД
01.08.2020

— «↔», площа під кривою «концентрація-час» — «AUC», максимальна зареєстрована концентрація — «C_{max}», концентрація в кінці інтервалу дозування — «C_t»).

Лікарські засоби згідно з терапевтичним призначенням	Взаємодія, середнє геометричне значення зміни	Рекомендації щодо одночасного застосування
ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ		
Антиретровірусні препарати		
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</i>		
Етравірін без підсилення інгібіторів протеаз/Долутеґравір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 71 %; C _{max} ↓ 52 %; C _t ↓ 88 % Етравірін ↔ (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Етравірін знижує концентрацію долутеґравіру в плазмі крові. Рекомендована для дорослих доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні з етравірином без підсилення інгібіторів протеаз. Дітям дозу, розраховану на масу тіла та призначену для застосування один раз на добу, застосовують двічі на добу. При застосуванні з етравірином для лікування пацієнтів із резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази, долутеґравір слід застосовувати одночасно з атазанавіром/ритонавіром, дарунавіром/ритонавіром або лопінавіром/ритонавіром (див. нижче в таблиці).
Лопінавір (LPV)/ритонавір (RTV) + етравірін/долутеґравір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 11 %; C _{max} ↑ 7 %; C _t ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Немає потреби у коригуванні дози.
Лопінавір/ритонавір + тенофовіру дизопрокси́л	Немає істотного впливу на параметри ФК лопінавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	
Дарунавір (DRV)/ритонавір (RTV) + етравірін/долутеґравір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 25 %; C _{max} ↓ 12 %; C _t ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Немає потреби у коригуванні дози.
Ефавіренс/долутеґравір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 57 %; C _{max} ↓ 39 %; C _t ↓ 75 % Ефавіренс ↔ (історичний контроль) (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована для дорослих доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні з ефавіренсом. Дітям дозу, розраховану на масу тіла та призначену для застосування один раз на добу, застосовують двічі на добу. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно розглядати питання про альтернативні комбінації, які не включають ефавіренс.

автентичність перекладу засвідчено
Директор ДВ, «Кратіс АГ»
Бурцева Т.Ю.



Невірапін/долутеґравір	Долутеґравір ↓ (не досліджували, очікується аналогічне зменшення експозиції, що спостерігається при застосуванні з ефавіренцом, через індукцію)	Рекомендована для дорослих доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні з невірапіном. Дітям дозу, розраховану на масу тіла та призначену для застосування один раз на добу, застосовують двічі на добу. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно розглядати питання про альтернативні комбінації, які не включають невірапін.
Рилпівірін/долутеґравір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 12 %; C _{max} ↑ 13 %; C _{tr} ↑ 22 % Рилпівірін ↔	Немає потреби у коригуванні дози.
Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази		
Емтрицитабін/ламівудин		Препарат [Торгова назва НА688] не слід застосовувати одночасно через подібність емтрицитабіну і ламівудину, що спричиняє очікувану адитивну токсичність без переваг щодо ефективності.
Диданозин/тенофовіру дизопроксил	Диданозин AUC ↑ 40–60 %	Ризик побічних ефектів, пов'язаних із диданозином (наприклад, панкреатит, лактацидоз), вірогідно підвищується, і кількість CD4-клітин може значно зменшуватися при одночасному застосуванні. Крім того, одночасне застосування диданозину 250 мг та тенофовіру дизопроксилу у складі декількох різних антиретровірусних комбінованих схем лікування було пов'язане з високою частотою відсутності вірусологічної відповіді. Одночасне застосування препарату [Торгова назва НА688] і диданозину не рекомендується (див. розділ 4.4).
Адефовіру дипівоксил/тенофовіру дизопроксил	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Не слід застосовувати тенофовіру дизопроксил одночасно з адефовіру дипівоксиком (див. розділ 4.4).
Ентекавір/тенофовіру дизопроксил	AUC: ↔ C _{max} : ↔	При одночасному застосуванні тенофовіру дизопроксилу та ентекавіру клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій не спостерігалось.
Інгібітори протеази		
Атазанавір/долутеґравір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 91 %; C _{max} ↑ 50 %; C _{tr} ↑ 180 % Атазанавір ↔ (історичний контроль) (пригнічення ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Через недостатність даних долутеґравір у комбінації з атазанавіром не слід застосовувати у дозі більшій, ніж 50 мг 2 рази на добу.
Атазанавір/тенофовіру дизопроксил	Атазанавір: AUC: ↓ 25 %; C _{max} : ↓ 21 %; C _{min} : ↓ 40 % Тенофовір: AUC: ↑ 24 %; C _{max} : ↑ 14 %; C _{min} : ↑ 22 %	Якщо атазанавір і препарат [Торгова назва НА688] застосовують одночасно, доза атазанавіру повинна становити 300 мг один раз на добу разом із ритонавіром 100 мг один раз на добу («підсилення ритонавіром», див. нижче)

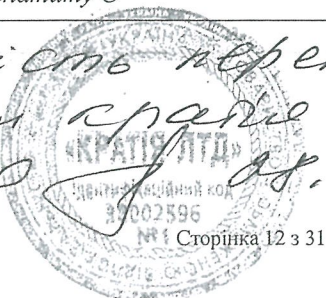
Автентичність перекладу засвідчено
Директор ТОВ «КРАТІА ЛТД»
Буржево Л.Ю. 28.05.2020



Атазанавір + ритонавір/долутеґравір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 62 %; C _{max} ↑ 34 %; C _t ↑ 121 % Атазанавір ↔ Ритонавір ↔ (пригнічення ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає потреби у коригуванні дози. Через недостатність даних долутеґравір у комбінації з атазанавіром не слід застосовувати у дозі більшій, ніж 50 мг 2 рази на добу.
Атазанавір + ритонавір/тенофовіру дизопроксил	Тенофовір: AUC: ↑ 37 %; C _{max} : ↑ 34 %; C _{min} : ↑ 29 % Атазанавір: AUC: ↓ 25 %; C _{max} : ↓ 28 %; C _{min} : ↓ 26 %	Підвищена експозиція тенофовіру може потенціювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіром, включаючи порушення функції нирок. Слід уважно стежити за функцією нирок
Типранавір + ритонавір/долутеґравір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 59 %; C _{max} ↓ 47 %; C _t ↓ 76 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована для дорослих доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні з типранавіром/ритонавіром. Дітям дозу, розраховану на масу тіла та призначену для застосування один раз на добу, застосовують двічі на добу. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно розглядати питання про альтернативні комбінації, які не включають невірапін.
Фосампренавір + ритонавір/долутеґравір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 35 %; C _{max} ↓ 24 %; C _t ↓ 49 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	За відсутності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази немає потреби у коригуванні доз. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно розглядати питання про альтернативні комбінації, які не включають фосампренавір/ритонавір.
Дарунавір + ритонавір/долутеґравір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 22 %; C _{max} ↓ 11 %; C _{24год} ↓ 38 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає потреби у коригуванні дози.
Дарунавір + ритонавір/тенофовіру дизопроксил	Дарунавір: Немає істотного впливу на параметри ФК дарунавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑ 22 %; C _{min} : ↑ 37 %	Підвищена експозиція тенофовіру може потенціювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіром, включаючи порушення функції нирок. Слід уважно стежити за функцією нирок.
Лопінавір + ритонавір/долутеґравір	Долутеґравір ↔ AUC ↓ 4 %; C _{max} ↔ 0 %; C _{24год} ↓ 6 %	Немає потреби у коригуванні дози.
Лопінавір + ритонавір/тенофовіру дизопроксил	Лопінавір/ритонавір: Немає істотного впливу на параметри ФК лопінавіру/ритонавіру. Тенофовір: AUC: ↑ 32 %; C _{max} : ↔; C _{min} : ↑ 51 %	Підвищена експозиція тенофовіру може потенціювати побічні реакції, пов'язані з тенофовіром, включаючи порушення функції нирок. Слід уважно стежити за функцією нирок.

Противірусні препарати проти гепатиту С

Згідно з тим, що є перекладом засвідчено
Директор ПАІ країни ЛПЧ
Бурцева І.Ю. 08.05.2020



Даклатасвір/ долутеґравір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 33 %; C _{max} ↑ 29 %; C _{tr} ↑ 45 % Тенофовір ↔ AUC ↑ 10 %, C _{max} ↓ 5 %, C _{min} ↑ 17 % Даклатасвір ↔	Немає потреби у коригуванні дози.
Даклатасвір/тенофовіру дизопроксил	↔ Даклатасвір AUC: 1,10 (1,01, 1,21) C _{max} : 1,06 (0,98, 1,15) C _{min} : 1,15 (1,02, 1,30) ↔ Тенофовір AUC: 1,10 (1,05, 1,15) C _{max} : 0,95 (0,89, 1,02) C _{min} : 1,17 (1,10, 1,24)	
Софосбувір/тенофовіру дизопроксил	Тенофовір ↑ C _{max} 1,25 (1,08, 1,45) ↔ AUC 0,98 (0,91, 1,05) ↔ C _{min} 0,99 (0,91, 1,07) Софосбувір ↓ C _{max} 0,81 (0,60, 1,10) ↔ AUC 0,94 (0,76, 1,16) C _{min} (Н/Д) GS-331007 (основний неактивний метаболіт софосбувіру) ↓ C _{max} 0,77 (0,70, 0,84) ↔ AUC 0,84 (0,76, 0,92) C _{min} (Н/Д)	Немає потреби у коригуванні дози софосбувіру або препарату [Торгова назва НА688], коли софосбувір і препарат [Торгова назва НА688] застосовуються одночасно.
Ледіпасвір/софосбувір + долутеґравір + тенофовіру дизопроксил (+ емтрицитабін)	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-3310072 AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ледіпасвір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Долутеґравір AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Емтрицитабін: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Тенофовір: AUC: ↑ 65 % C _{max} : ↑ 61 % C _{min} : ↑ 115 %	Слід проводити спостереження за станом пацієнтів, які отримують ледіпасвір/софосбувір одночасно з препаратом [Торгова назва НА688], щодо побічних реакцій, пов'язаних із тенофовіром. Слід ретельно спостерігати за функцією нирок (див. розділ 4.4).

Автоматично перекладено
Директор ПОВК Кравець Л.Ю.
Бурцево І.Ю.



Софосбувір/велпатасвір + тенофовіру дизопроксил	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % Велпатасвір: AUC: ↑ 142 % C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 301 % Тенофовір: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 39 %	Було продемонстровано, що софосбувір/велпатасвір збільшують експозицію тенофовіру (пригнічення Р-gr). Збільшення експозиції тенофовіру (AUC і C _{max}) дорівнювало приблизно 40–80 % при одночасному застосуванні софосбувіру/велпатасвіру і тенофовіру дизопроксилу у складі різних схем лікування ВІЛ. Безпека тенофовіру дизопроксилу при одночасному застосуванні зі софосбувіром/велпатасвіром та фармакокінетичним підсилювачем (наприклад, ритонавіром або кобіцистатом) не встановлена. Пацієнти, які одночасно застосовують тенофовіру дизопроксил і софосбувір/велпатасвір, потребують спостереження щодо побічних реакцій, пов'язаних із тенофовіру дизопроксидом (див. розділ 4.4).
Софосбувір/велпатасвір/воксилапревір + тенофовіру дизопроксил (+ емтрицитабін + дарунавір/ритонавір)	Софосбувір: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : Н/Д GS-3310072: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : Н/Д Велпатасвір: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Воксилапревір: AUC: ↑ 143 % C _{max} : ↑ 72 % C _{min} : ↑ 300 % Тенофовір: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 48 % C _{min} : ↑ 47 %	Було продемонстровано, що софосбувір/велпатасвір/воксилапревір збільшують експозицію тенофовіру (пригнічення Р-gr). Збільшення експозиції тенофовіру (AUC і C _{max}) дорівнювало приблизно 40 % при одночасному застосуванні софосбувіру/велпатасвіру/воксилапревіру і дарунавіру + ритонавіру + тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін. Безпека тенофовіру дизопроксилу при одночасному застосуванні зі софосбувіром/велпатасвіром/воксилапревіром та фармакокінетичним підсилювачем (наприклад, ритонавіром або кобіцистатом) не встановлена. Пацієнти, які одночасно застосовують тенофовіру дизопроксил і софосбувір/велпатасвір/воксилапревір, потребують спостереження щодо побічних реакцій, пов'язаних із тенофовіру дизопроксидом (див. розділ 4.4).
Антибіотики		
Рифампіцин/долутеґравір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 54%; □m□ ↓ 43%; □т ↓ 72% (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована для дорослих доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні з рифампіцином. Дітям дозу, розраховану на масу тіла та призначену для застосування один раз на добу, застосовують двічі на добу. При наявності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази слід уникати одночасного застосування долутеґравіру та рифампіцину.
Рифабутин/долутеґравір	Долутеґравір ↔ AUC ↓ 5 %; C _{max} ↑ 16 %; □т ↓ 30 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає потреби у коригуванні дози.
Протигрибкові препарати		
Флуконазол Ітраконазол Кетоконазол Посаконазол Вориконазол		Виходячи з теоретичних міркувань, жодної взаємодії з долутеґравіром, тенофовіру дизопроксидом або ламівудином не очікується.

Автоматично перевірено за відомостями
Директор Ю.В. Кривий ЛНД
Бурчєво Г.Ю. 28.05.2020

Протиепілептичні препарати		
Карбамазепін/ долутегравір	Долутегравір ↓ AUC ↓ 49 %; C _{max} ↓ 33 %; t _{1/2} ↓ 73 %	Рекомендована для дорослих доза долутегравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні з карбамазепіном. Дітям дозу, розраховану на масу тіла та призначену для застосування один раз на добу, застосовують двічі на добу. Пацієнтам із резистентністю до інгібіторів інтегрази слід за можливості призначити препарати, альтернативні карбамазепіну.
Оскарбазепін/ долутегравір	Долутегравір ↓ (не досліджували, очікується зниження через стимуляцію ферментів	Рекомендована для дорослих доза долутегравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні із цими індукторами ферментів.
Фенітоїн/долутегравір	UGT1A1 та CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до того, що спостерігали при застосуванні з карбамазепіном)	Дітям дозу, розраховану на масу тіла та призначену для застосування один раз на добу, застосовують двічі на добу.
Фенобарбітал/ долутегравір		Пацієнтам із резистентністю до інгібіторів інтегрази слід за можливості призначити альтернативні комбінації, які не включають ці індуктори ферментів.
Протиаритмічні препарати		
Дофетилід/долутегравір	Дофетилід ↑ (не досліджували, потенційне підвищення через пригнічення транспортера OCT2)	Одночасне застосування долутегравіру та дофетиліду протипоказане через потенційну загрозу для життя токсичну дію високої концентрації дофетиліду.
Антациди та харчові добавки		
Антациди, які містять магній або алюміній/долутегравір	Долутегравір ↓ AUC ↓ 74 %; C _{max} ↓ 72 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Антациди, які містять магній/алюміній, слід приймати окремо від долутегравіру (щонайменше через 2 години після або за 6 годин до його прийому).
Харчові добавки з кальцієм/долутегравір	Долутегравір ↓ AUC ↓ 39 %; C _{max} ↓ 37 %; C _{24год} ↓ 39 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Харчові добавки з кальцієм, залізом або полівітаміни слід приймати окремо від долутегравіру (щонайменше через 2 години після або за 6 годин до його прийому).
Харчові добавки із залізом/долутегравір	Долутегравір ↓ AUC ↓ 54 %; C _{max} ↓ 57 %; C _{24год} ↓ 56 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	
Полівітаміни/ долутегравір	Долутегравір ↓ AUC ↓ 33 %; C _{max} ↓ 35 % C _{24год} ↓ 32 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	
Протидіабетичні препарати		
Метформін/долутегравір	При одночасному застосуванні з долутегравіром 50 мг 1 раз на добу: Метформін ↑ AUC ↑ 79 %; C _{max} ↑ 66 % При одночасному застосуванні з долутегравіром 50 мг 2 рази на добу: Метформін ↑ AUC ↑ 145 %; C _{max} ↑ 111 %	Слід розглянути корекцію дози метформіну на початку та при завершенні одночасного застосування долутегравіру з метформіном для підтримання глікемічного контролю. Для пацієнтів із помірним порушенням функції нирок слід розглянути корекцію дози метформіну при одночасному застосуванні з долутегравіром через підвищений ризик лактацидозу при підвищенні концентрації метформіну у пацієнтів із помірним порушенням функції нирок.

Автоматично підписано
Директор ДВН «Український центр
Виринева Т.Ю. 28.05.2020

Контрацептиви		
Етинілестрадіол та норелгестромін /долутеґравір	Долутеґравір ↔ Етинілестрадіол ↔ AUC ↑ 3 %; C _{max} ↓ 1 % Норелгестромін ↔ AUC ↓ 2 %; C _{max} ↓ 11 %	Долутеґравір не чинить фармакодинамічного впливу на лютетінізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон та прогестерон. Немає потреби у коригуванні дози пероральних контрацептивів при їх одночасному застосуванні з долутеґравіром.
Кортикостероїди		
Преднізон/долутеґравір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 11 %; C _{max} ↑ 6 %; κ ↑ 17 %	Немає потреби у коригуванні дози.
Зловживання препаратами		
Метадон/долутеґравір	Долутеґравір ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2 %; C _{max} ↔ 0 %; κ ↓ 1 %	Немає потреби у коригуванні дози.
Рослинні препарати		
Звіробій/долутеґравір	Долутеґравір ↓ (не досліджували, очікується зниження через стимуляцію ферментів UGT1A1 та CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до того, що спостерігали при застосуванні з карбамазепіном)	Рекомендована для дорослих доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні зі звіробієм. Дітям дозу, розраховану на масу тіла та призначену для застосування один раз на добу, застосовують двічі на добу. Пацієнтам із резистентністю до інгібіторів інтегрази слід за можливості призначити альтернативні комбінації, які не включають звіробій.

4.6 Фертильність, вагітність та годування груддю

Вагітність

Долутеґравір

Попередні дані обсерваційного дослідження свідчили про збільшення частоти розвитку дефектів нервової трубки (0,67 %), коли матері зазнавали впливу долутеґравіру на момент зачаття, порівняно з матерями, які отримували схеми лікування без долутеґравіру (0,1 %).

Частота розвитку дефектів нервової трубки в загальній популяції коливається в межах 0,5–1 випадку на 1000 народжених дітей (0,05–0,1 %). Дефекти нервової трубки виникають протягом перших 4 тижнів розвитку плода (час, коли нервові трубки закриваються).

Такі дані свідчать про те, що потенційні проблеми з безпеки можуть виникнути скоріше через експозицією долутеґравіру в період периконцепції, ніж протягом вагітності.

Цей потенційний ризик буде стосуватися жінок, які піддаються експозиції долутеґравіру під час зачаття і на ранніх термінах вагітності.

Це саме обсерваційне дослідження продемонструвало, що антиретровірусні схеми, що включають долутеґравір та ефавіренс (препарат порівняння), розпочаті протягом пізніших періодів вагітності, мають порівняні результати щодо вагітності.

Було продемонстровано, що долутеґравір проникає через плаценту тварин. У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах не було виявлено жодного несприятливого впливу на розвиток, у тому числі дефектів нервової трубки (див. розділ 5.3). Для детального вивчення даного сигналу щодо потенційного ризику проводяться активні дослідження та спостереження за іншими вагітними жінками в Ботсвані та інших країнах, які піддавались експозиції долутеґравіру під час зачаття.

Вагітні жінки в першому триместрі вагітності повинні бути поінформовані про можливе збільшення ризику розвитку дефектів нервової трубки при застосуванні долутеґравіру. Переважні варіанти антиретровірусної терапії можуть відрізнятися залежно від індивідуальної оцінки співвідношення переваг та ризиків, а також місцевих обставин.

Результати спостереження за понад 1000 випадків експозиції вагітних жінок протягом другого та третього триместру не свідчать про збільшення ризику розвитку вад.

Автентичність перекладу засвідчено
Директор Тов. «КРАТІВ ПТД»
Пурцева Л.Ю.  сторінка 16 з 31
І.В. О. А. А. А.

Ламівудин і тенофовіру дизопроксил

Дослідження тенофовіру дизопроксилу і ламівудину на тваринах не свідчать про прямий або непрямий негативний вплив у вигляді репродуктивної токсичності (див. розділ 5.3). Безпека застосування тенофовіру вагітним жінкам не була повністю встановлена. Однак у першому триместрі було відстежено достатню кількість випадків експозиції, щоб виявити щонайменше двократне збільшення ризику загальних вад розвитку. При застосуванні тенофовіру дизопроксилу або ламівудину збільшення числа вад розвитку не спостерігалось (www.apregistry.com).

Жінки репродуктивного віку

Жінки репродуктивного віку повинні бути поінформовані про потенційний ризик застосування долутеґравіру (описаний вище) під час визначення найдоцільнішої антиретровірусної терапії. Переважні варіанти можуть відрізнятися залежно від індивідуальної оцінки співвідношення переваг та ризиків, а також місцевих обставин.

Якщо це можливо, жінкам репродуктивного віку слід пройти тестування на вагітність до початку застосування долутеґравіру. Якщо пацієнтка не є вагітною і не планує завагітніти, вона по можливості має застосовувати ефективну контрацепцію протягом усього лікування долутеґравіром.

Годування груддю

Долутеґравір, ламівудин і тенофовіру дизопроксил виявляються в грудному молоці жінок.

Перш ніж консультувати пацієнтку з цього питання, слід ознайомитись з поточними рекомендаціями щодо ВІЛ та годування груддю (наприклад, оприлюдненими ВООЗ). Бажані варіанти можуть залежати від місцевих умов.

Фертильність

Дані про вплив долутеґравіру на репродуктивну функцію чоловіків і жінок відсутні. Дослідження на тваринах не продемонстрували впливу долутеґравіру на фертильність самців і самок. Дослідження на тваринах не продемонстрували негативного впливу долутеґравіру, ламівудину і тенофовіру дизопроксилу на фертильність.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами

Пацієнтів слід інформувати, що під час лікування препаратом [Торгова назва НА688] повідомляли про випадки запаморочення. Слід врахувати клінічний статус пацієнта та профіль побічних реакцій препарату [Торгова назва НА688] при прийнятті рішення щодо здатності пацієнта керувати транспортним засобом або працювати з механізмами.

4.8 Побічні реакції

Для оцінки частоти побічних реакцій, пов'язаних із лікуванням долутеґравіром, використовувались дані клінічних випробувань. Найбільш тяжкою побічною реакцією була реакція підвищеної чутливості, що включала висипання та тяжке ураження печінки. Найбільш частими побічними реакціями долутеґравіру є нудота (13 %), діарея (18 %) і головний біль (13 %).

При застосуванні пацієнтам тенофовіру дизопроксилу повідомлялося про рідкі випадки порушення функції нирок, ниркової недостатності та проксимальної ниркової тубулопатії (включаючи синдром Фанконі), що іноді призводило до кісткових аномалій (які інколи сприяли переломам). Рекомендується контролювати функцію нирок пацієнтів, яким застосовують препарат [Торгова назва НА688] (див. розділ 4.4).

Побічні реакції, які визначені як можливо пов'язані із застосуванням долутеґравіру, тенофовіру дизопроксилу і ламівудину, зазначені далі за класами систем органів та абсолютною частотою. Частота визначається наступним чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від 1/100 до 1/10), нечасто (від 1/1000 до 1/100), рідко (від 1/10 000 до 1/1000), дуже рідко ($< 1/10 000$).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи:

Автен ти чн сть перекладу засвідчено
Директор ДВН Країна Мед
Михайло І.Н. 19.05.2020

Нечасто нейтропенія, анемія (іноді тяжка), тромбоцитопенія
Дуже рідко парціальна червоноклітинна аплазія кісткового мозку

Розлади метаболізму та харчування:

Дуже часто гіпофосфатемія
Рідко лактатацидоз
Невідомо гіпокаліємія

Респіраторні, торакальні та медіастинальні розлади:

Часто Кашель, назальні симптоми
Дуже рідко Задишка

Розлади з боку імунної системи

Нечасто підвищена чутливість (див. розділ 4.4)
 синдром імунної реактивації (див. розділ 4.4, також описаний нижче)

Психічні розлади

Часто безсоння, патологічні сни, депресія, тривога
Нечасто суїцидальне мислення або спроби самогубства (особливо у пацієнтів із депресією або психічним захворюванням в анамнезі)

Розлади з боку нервової системи

Дуже часто Головний біль
Часто Запаморочення
Дуже рідко Периферична нейропатія (парестезія)

Розлади з боку травної системи

Дуже часто нудота, діарея
Часто блювання, метеоризм, біль у верхній частині живота, біль у животі, відчуття дискомфорту в животі
Рідко панкреатит, підвищений рівень амілази в сироватці крові

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Нечасто Гепатит
Невідомо Стеатоз печінки

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто висипання, свербіж, випадання волосся

Розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини

Нечасто артралгія, міалгія
Невідомо рабдоміоліз, остеомаліяція (що проявляється як біль в кістках і інколи сприяє переломам), м'язова слабкість, остеонекроз

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи

Рідко рідко гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, проксимальна ниркова тубулопатія (включаючи синдром Фанконі), підвищення рівня креатиніну в сироватці крові
Дуже рідко гострий канальцевий некроз
Невідомо нефрит (у тому числі гострий інтерстиціальний нефрит), нефрогенний нецукровий діабет

Загальні розлади

Часто Підвищена втомлюваність, нездужання, лихоманка
Дуже рідко Астенія
Невідомо Синдром відновлення імунітету

Автоматизовано
Директор ТОВ «Кравцево Лід»
Бурцева У.Ю. 28.05.2020

Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень

Часто підвищення рівнів аланінамі́нотрансферази (АЛТ), аспаратамі́нотрансферази (АСТ) та креатинкінази

Опис окремих побічних реакцій

Зміни рівня креатиніну в сироватці крові

Рівень креатиніну в сироватці крові може підвищуватися протягом першого тижня лікування долутеґравіром і потім залишатися стабільним. Після 48 тижнів лікування середня зміна від початкового рівня становила 10 мкмоль/л. Зростання рівня креатиніну було подібним при різних фонових режимах. Ці зміни не вважаються клінічно значущими, оскільки вони не відображають зміни швидкості клубочкової фільтрації.

Синдром імунної реактивації

У інфікованих ВІЛ пацієнтів із тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса); однак час виникнення захворювання, про який повідомлялося, є більш варіабельним, і ці явища можуть виникнути через багато місяців після початку лікування (див. розділ 4.4).

Порушення функції нирок

Оскільки ламівудин і тенофовіру дизопрокси́л можуть спричиняти ураження нирок, рекомендується контролювати функцію нирок (див. розділ 4.4). Проксимальна ниркова тубулопатія зазвичай минала або її прояви зменшувалися після припинення застосування тенофовіру дизопрокси́лу. Однак у деяких пацієнтів зниження кліренсу креатиніну повністю не минало, незважаючи на припинення застосування тенофовіру дизопрокси́лу. Пацієнти з ризиком розвитку порушення функції нирок (наприклад, пацієнти з вихідними факторами ризику ураження нирок, пізніми стадіями ВІЛ-інфекції або пацієнти, яким одночасно застосовують нефротоксичні препарати), мають підвищений ризик неповного відновлення функції нирок, незважаючи на припинення застосування тенофовіру дизопрокси́лу (див. розділ 4.4).

Ниркова тубулопатія

Наступні побічні реакції, перераховані вище під заголовками класів систем органів, можуть виникати внаслідок проксимальної ниркової тубулопатії: рабдоміоліз, остеомалія (що проявляється як біль в кістках і інколи сприяє переломам), гіпокаліємія, м'язова слабкість, міопатія і гіпофосфатемія. При відсутності проксимальної ниркової тубулопатії причина виникнення таких явищ навряд чи пов'язана із застосуванням тенофовіру дизопрокси́лу.

Взаємодія з диданозином

Одночасне застосування тенофовіру дизопрокси́лу і диданозину не рекомендується, оскільки це призводить до збільшення системної експозиції диданозину на 40–60 %, що може збільшити ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із диданозином (див. розділ 4.5). Повідомлялося про рідкі випадки панкреатиту і лактацидозу, іноді зі смертельними наслідками.

Метаболічні параметри

Маса тіла та рівні ліпідів і глюкози в крові можуть збільшуватися під час антиретровірусної терапії (див. розділ 4.4).

Остеонекроз

Повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів із загальновідомими факторами ризику, пізніми стадіями ВІЛ-інфекції або тривалим проведенням КАРТ. Частота цього явища невідома (див. розділ 4.4).

Коінфекція вірусу гепатиту В або С

У клінічних дослідженнях долутеґравіру профіль побічних реакцій у пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В та/або С був аналогічний профілю у пацієнтів без гепатиту, за умови, що вихідні показники

Автоматично перекладено
Директор ТОВ «КРАТІЯ ЛІД»
Григорук І.Ю.

156

функції печінки не перевищували верхню межу норми більш ніж у 5 разів. Однак у підгрупах пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В або С патологічно змінені показники рівнів АСТ та АЛТ були більш високими. Підвищення біохімічних показників функції печінки, що відповідало синдрому імунної реактивації, спостерігалось у деяких пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В або С на початку лікування долутеґравіром, особливо у тих, у кого було відмінено лікування гепатиту В.

Обмежені дані щодо пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ВГВ або ВІЛ/ВГС, вказують на те, що профіль побічних реакцій емтрицитабіну² і тенофовіру дизопроксилу у пацієнтів, коінфікованих ВІЛ/ВГВ або ВІЛ/ВГС, аналогічний профілю побічних реакцій у пацієнтів, інфікованих ВІЛ без коінфекції. Однак, як і очікувалося, підвищення рівнів АСТ і АЛТ спостерігалось частіше, ніж у загальній популяції ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Загострення гепатиту після припинення лікування

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, коінфікованих ВГВ, після припинення лікування можуть з'явитися клінічні та лабораторні ознаки гепатиту (див. розділ 4.4).

Окремі категорії пацієнтів

Діти

Обмежені дані щодо застосування долутеґравіру дітям і підліткам (віком від 6 до 18 років і з масою тіла щонайменше 15 кг) свідчать про відсутність будь-яких додаткових типів побічних реакцій, окрім визначених у дорослих.

Побічні реакції, що спостерігалися у дітей, яким застосовували тенофовіру дизопроксил або ламівудин у вигляді окремих препаратів, були подібними до тих, що спостерігалися в клінічних дослідженнях за участю дорослих пацієнтів.

Повідомлялося про зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) при застосуванні тенофовіру дизопроксилу дітям. Z-показники МЩКТ у ВІЛ-інфікованих підлітків, яким застосовували тенофовіру дизопроксил, були нижчими, ніж у підлітків, яким застосовували плацебо. Z-показники МЩКТ у ВІЛ-інфікованих дітей, які перейшли на застосування тенофовіру дизопроксилу, були нижчими, ніж у дітей, яким продовжували застосовувати схеми, що включають ставудин або зидовудин.

Пацієнти літнього віку

Слід дотримуватися обережності, оскільки у пацієнтів літнього віку зниження функції нирок є більш ймовірним.

Є важливим повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє проводити постійний моніторинг співвідношення користі та ризику лікарського засобу. Медичних працівників закликають повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції власнику реєстраційного посвідчення або за допомогою національної системи звітності, за наявності.

4.9 Передозування

Симптоми

При виникненні передозування необхідно спостерігати за станом пацієнта щодо ознак токсичності (див. розділи 4.8 і 5.3) і при необхідності застосувати стандартне підтримуюче лікування.

Лікування

² На основі систематичного огляду було висловлено припущення, що емтрицитабін і ламівудин є фармакологічно еквівалентними і, отже, клінічно взаємозамінними препаратами для терапії ВІЛ-інфекції. Тому даний текст містить посилання також на дані, отримані для емтрицитабіну.

Автентичність передачу засвідчено
Директор ТОВ «Крайс Мед»
Бирчова І.Ю. 18.05.2020

Сторінка 21 з 31

Директор ПАВ Крайне нуду

Противірусна активність у комбінації з іншими противірусними препаратами

Не відмічалось антагоністичних ефектів *in vitro* при застосуванні долутеґравіру з іншими досліджуваними антиретровірусними препаратами: ставудин, абакавір, ефавіренц, невірапін, лопінавір, ампренавір, енфувіртид, маравірок та ралтеґравір. Крім того, не спостерігалось антагоністичного ефекту для долутеґравіру та адефовіру, а рибавірин не чинив видимого впливу на активність долутеґравіру.

Для ламівудину та інших антиретровірусних препаратів (досліджені препарати: абакавір, диданозин, невірапін та зидовудин) антагоністичних ефектів *in vitro* не спостерігалось.

Резистентність in vitro (долутеґравір)

У штаму NL432 були відмічені мутації E92Q (FC 3) та G193E (а також FC 3). Мутація E92Q була у пацієнтів із попередньо існуючою резистентністю до ралтеґравіру, які потім отримували долутеґравір (кваліфіковано як вторинну мутацію для долутеґравіру).

При використанні клінічних ізолятів підтипів B, C і A/G була відмічена заміна інтегрази R263K та G118R (у C та A/G) у двох пацієнтів, які раніше отримували антиретровірусну терапію та не отримували інгібітори інтегрази, із підтипами B та C, але без впливу на чутливість до долутеґравіру *in vitro*. Заміна G118R знижувала чутливість до долутеґравіру в сайт-направлених мутантах (FC 10), але не виявлялася у пацієнтів, які отримували долутеґравір у клінічних дослідженнях фази III.

Первинні мутації для ралтеґравіру/елвітеґравіру (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q та T66I) не впливали на *in vitro* чутливість до долутеґравіру як окремі мутації. Якщо мутації, що були кваліфіковані як вторинні, асоційовані з інгібітором інтегрази (для ралтеґравіру/елвітеґравіру), додавалися до цих первинних мутацій в експерименті з сайт-направленими мутантами, чутливість до долутеґравіру залишалася незмінною (FC < 2 проти «дикого» типу вірусу), за винятком випадків мутацій Q148, при яких у комбінаціях із відомими вторинними мутаціями спостерігався показник FC на рівні 5–10 або вище. Вплив Q148-мутацій (H/R/K) також був підтверджений в експериментах із пасажем із сайт-направленими мутантами. У серійному пасажі зі штамом NL432, починаючи із сайт-направлених мутантів із прихованими мутаціями N155H або E92Q, резистентності не спостерігалось (значення FC не змінювалося, залишаючись близьким до 1). З іншого боку, починаючи з мутантів із мутаціями Q148H (FC 1), відмічалось різноманіття вторинних мутацій із подальшим збільшенням показника FC до значень > 10.

Клінічно значуще граничне значення фенотипу (FC проти «дикого» типу вірусу) не визначалось; генотипічна резистентність була кращим прогностичним показником результату.

При аналізі чутливості до долутеґравіру у резистентних до ралтеґравіру штамів у пацієнтів, які раніше отримували ралтеґравір, долутеґравір мав показник FC ≤ 10 у 94 % із 705 клінічних штамів.

Резистентність in vivo (долутеґравір)

У пацієнтів, які раніше не лікувались та отримували долутеґравір у комбінації з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) у клінічних дослідженнях, не відмічалось виникнення резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази або до препаратів класу НІЗТ (n = 1118, спостереження протягом 48–96 тижнів).

У пацієнтів із попереднім неефективним антиретровірусним лікуванням, але які раніше не отримували препарати класу інгібіторів інтегрази, заміни інгібітору інтегрази відмічались у 4/354 пацієнтів (спостереження протягом 48 тижнів), які отримували долутеґравір у комбінації з фоновим режимом, обраним дослідником. Із цих 4 пацієнтів у двох була унікальна заміна інтегрази R263K із максимальним показником FC 1,93, у одного — поліморфна заміна інтегрази V151V/I із максимальним показником FC 0,92 та ще у одного пацієнта — попередньо існуючі мутації інтегрази, причому вважалося, що він раніше вже отримував інгібітори інтегрази або був інфікований вірусом, резистентним до інгібіторів інтегрази. Мутація R263K також була виділена *in vitro* (див. вище).

За наявності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази на тижні 24 у 32 пацієнтів (усі вони отримували долутеґравір у дозі 50 мг 2 рази на добу + оптимізовані фонові препарати) із визначеною протоколом вірусологічною неефективністю (ВПВН) були виділені такі мутації з парними генотипами: L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1),

Автентичність перекладу завідувач
Директор ДВН «Кривий Ріг» НДЧ
Завідуючий відділом

S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) та E157E/Q (n = 1). Резистентність до інгібіторів інтегрази, що виникла протягом лікування, зазвичай з'являється у пацієнтів із мутацією Q148 в анамнезі (початковий рівень або історичний контроль). У п'яти інших пацієнтів визначали ВПВН між тижнями 24 та 48, та у 2 із цих 5 пацієнтів зафіксовано мутації, які виникли протягом лікування. Мутаціями, які виникли протягом лікування, або комбінаціями мутацій були: L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Мутації, які виникли протягом лікування, спостерігалися у 30 пацієнтів із первинною генотипічною резистентністю до інгібіторів інтегрази, виявленою при скринінгу, які отримували долутеґравір (плюс оптимізована фонові терапія), що відповідало таким спостереженням.

Резистентність in vitro та in vivo (ламівудин та тенофовір)

Мутація K65R виділена *in vitro*, коли ВІЛ-1 культивували у присутності зростаючих концентрацій тенофовіру. Це також може відбуватися *in vivo* при вірусологічній неефективності схеми лікування, що включає тенофовір. K65R знижує чутливість до тенофовіру *in vitro* приблизно в 2 рази і була пов'язана з відсутністю відповіді на схеми лікування, що включають тенофовір. У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів, які раніше отримували лікування, оцінювали анти-ВІЛ-активність тенофовіру щодо штамів ВІЛ-1 із тимідин-аналоговими мутаціями (ТАМ), які не були виділені застосуванням тенофовіру. Штами ВІЛ, що експресують 3 або більше ТАМ, включаючи мутацію M41L або L210W, демонстрували знижену відповідь на тенофовір.

У багатьох випадках, коли схема лікування, що включає ламівудин, є неефективною (що відбувається рідше, коли схема лікування включає підсилений ритонавіром інгібітор протеази), мутація M184V буде виділена на ранній стадії. M184V спричиняє високий рівень резистентності до ламівудину (> 300-кратне зниження чутливості). Реплікація вірусу з M184V відбувається не так добре, як реплікація «дикого» типу вірусу. Дані *in vitro* свідчать про те, що продовження застосування ламівудину в складі антиретровірусної схеми лікування, незважаючи на розвиток M184V, може забезпечити залишкову антиретровірусну активність (ймовірно, через порушення вірусної реплікації). Клінічна значимість цих спостережень не встановлена. Тому питання про продовження лікування ламівудином, незважаючи на появу мутації M184V, слід розглядати лише тоді, коли активність найбільш ефективних і доступних НІЗТ значно послаблена.

Перехресна резистентність, обумовлена мутацією M184V, обмежена антиретровірусними препаратами класу нуклеозидних/ нуклеотидних інгібіторів. M184V обумовлює повну перехресну резистентність до емтрицитабіну³. Зидовудин і ставудин зберігають свою антиретровірусну активність проти резистентного до ламівудину ВІЛ-1. Абакавір зберігає свою антиретровірусну активність проти резистентного до ламівудину ВІЛ-1, що має тільки мутацію M184V. Штами з мутацією M184V демонструють < 4-кратне зниження чутливості до диданозину; клінічне значення цього не встановлено.

Вплив на електрокардіограму

При застосуванні доз, які перевищували клінічну дозу приблизно втричі, не спостерігали жодних змін інтервалу QTc.

Клінічні ефективність та безпека

У кількох клінічних дослідженнях була підтверджена ефективність окремих компонентів цього препарату з комбінацією фіксованих доз. Долутеґравір, ламівудин і тенофовіру дизопрокси́л застосовували як окремі препарати в різних комбінованих схемах лікування. Клінічних досліджень комбінації долутеґравіру, ламівудину і тенофовіру дизопрокси́лу не проводили.

Коли в двох клінічних дослідженнях емтрицитабін³ і тенофовіру дизопрокси́л у комбінації з долутеґравіром застосовували пацієнтам із ВІЛ-1 інфекцією, які раніше не отримували лікування, частки пацієнтів (ІТТ) з ВІЛ-РНК < 50 копій/мл становили 93 % і 94 % через 48 тижнів.

³ На основі систематичного огляду було висловлено припущення, що емтрицитабін і ламівудин є фармакологічно еквівалентними і, отже, клінічно взаємозамінними препаратами для терапії ВІЛ-інфекції. Тому даний текст містить посилання також на дані, отримані для емтрицитабіну.

5.2 Фармакокінетика

Параметри всмоктування препарату [Торгова назва НА688], що визначалися після перорального застосування здоровим добровольцям однієї таблетки натще, наведені далі:

Фармакокінетичні параметри	Середнє арифметичне ($\pm$ стандартне відхилення)		
	Долутеґравір	Ламівудин	Тенофовір
Максимальна концентрація (C_{max})	2,531 $\pm$ 0,532 мкг/мл	2,292 $\pm$ 0,787 мкг/мл	0,314 $\pm$ 0,08 мкг/мл
Площа під кривою ($AUC_{0-\infty}$), визначення ступеня всмоктування	54,883 $\pm$ 15,004 мкг.год/мл	11,501 $\pm$ 2,501 мкг.год/мл	2,462 $\pm$ 0,537 мкг.год/мл
Час досягнення максимальної концентрації (T_{max})	2,77 $\pm$ 0,94 год	1,97 $\pm$ 0,93 год	0,95 $\pm$ 0,32 год

Фармакокінетика долутеґравіру, ламівудину та тенофовіру дизопрокси́лу

	Долутеґравір				Ламівудин	Тенофовіру дизопроксил;			
Загальні дані									
	ФК є аналогічною у здорових добровольців та ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Низька або помірна варіабельність ФК					Тенофовіру дизопроксил є водорозчинним складноефірним пролікарським препаратом, що <i>in vivo</i> швидко перетворюється на тенофовір. Тенофовір внутрішньоклітинно перетворюється на тенофовіру монофосфат та на активний компонент, тенофовіру дифосфат.			
Всмоктування									
Абсолютна біодоступність	Невідомо				Н/Д	Н/Д			
Пероральна біодоступність	Щонайменше 32 %				80–85 %	25 %			
Вплив прийому їжі		AUC(0-∞)	Cmax	Tmax	Застосування ламівудину під час їжі призводить до подовження Tmax і зниження Cmax (зниження на 47 %). Однак на ступінь (на основі AUC) всмоктування ламівудину це не впливає.		AUC(0-∞)	Cmax	Tmax
	Низький вміст жирів	33 %↑	46 %↑	3 год		Легка їжа	Без істотного ефекту	Без істотного ефекту	Без істотного ефекту
	Помірний вміст жирів:	41 %↑	52 %↑	4 год		Жи́рна їжа:	40 %↑	14 %↑	1 год↑
	Високий вміст жирів:	66 %↑	67 %↑	5 год					
	Підвищення може бути клінічно значущим при наявності певної резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази. Тому ВІЛ-інфікованим пацієнтам з резистентністю до інгібіторів інтегрази рекомендується приймати долутеґравір під час їжі.								
Розподіл									

Автоматично
Директор ДВН "Інститут лікарських засобів"
Підписав С. Ю. 28.06.2020

Об'єм розподілу (середнє значення)	Від 17 до 20 л	1,3 л/кг	800 мл/кг
Зв'язування з білками плазми <i>in vitro</i>	> 99 %, підвищення рівня незв'язаної фракції при низькому рівні сироваткового альбуміну (як у разі помірного порушення функції печінки)	< 36 % сироваткового альбуміну <i>in vitro</i>	< 0,7 % (зв'язування із сироватковими білками < 7,2 %)
Розподіл у тканинах	СМР: середнє значення 18 нг/мл (є порівняним із концентрацією незв'язаної фракції в плазмі і > IC50) Вагінальні, цервікальні структури, цервіковагінальна рідина: 6–10 % Сперма: 7 % Ректальні структури: 17 % (по відношенню до відповідних рівнів в плазмі крові в рівноважному стані)		Добре розподіляється, з найбільшими концентраціями в нирках і печінці.
Метаболізм			
	Печінковий метаболізм: глюкуронізація шляхом UGT1A1, другорядний шлях CYP3A	Тільки незначний шлях (< 10 %)	Дослідження <i>in vitro</i> продemonстрували, що ні тенофовіру дизопроксил, ні тенофовір не є субстратами ферментів CYP450.
Активний(і) метаболіт(и)	Н/Д	Н/Д	Тенофовір
Виведення			
Період напіввиведення	14 год	5–7 год 22 год для внутрішньоклітинного ламівудину трифосфату	Тенофовір: від 12 до 18 год Тенофовіру дифосфат: 10 год у внутрішньоклітинно активованих моноклеарних клітинах периферичної крові спокою і 50 год у моноклеарних клітинах периферичної крові спокою.
Середній системний кліренс (Cl/F)	≈1 літр/год	0,32 л/год/кг	0,23 л/год/кг
% дози, що виводиться із сечею	Усього 32 %; < 1 % у незміненішому вигляді, 19 % у вигляді ефіру глюкуроніду Інші метаболіти; N- деалкілований метаболіт і метаболіт, що утворюється при окисленні в позиції бензилового вуглецю	> 70 % [Переважно виводиться незміненим]	70–80 % як незмінений препарат
% дози, що виводиться з калом	53 % виводиться в незміненішому вигляді з калом		Н/Д
Лінійність фармакокінетики	Залежно від дози і форми випуску. Для таблеток: підвищення пропорційно дозі від 25 до 50 мг	Лінійна фармакокінетика	Лінійна фармакокінетика (діапазон доз від 75 до 600 мг)
Лікарські взаємодії (<i>in vitro</i>)			

Транспортери	Немає значущого пригнічення P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 або MRP4 Не є субстратом OATP 1B1, OATP 1B3 або OCT 1 людини.	OCT (транспортери органічних катіонів)	Субстрат hOAT 1, hOAT3 і MRP 4.
Метаболізуючі ферменти	Немає значущого пригнічення (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT)1A1 або UGT2B7 Немає індукції CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4		Відсутність значного пригнічення CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 або CYP1A1/2

Взаємозв'язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою

У дослідженні визначення оптимальної дози, в якому пацієнти отримували монотерапію долутеґравіром, була продемонстрована швидка та дозозалежна противірусна дія із середнім зменшенням рибонуклеїнової кислоти (РНК) ВІЛ-1 2,5 log₁₀ на 11-й день для дози 50 мг. Ця противірусна відповідь підтримувалася протягом 3–4 днів після останньої дози у групі, яка отримувала 50 мг лікарського засобу.

Результати моделювання з використанням об'єднаних даних клінічних досліджень за участю пацієнтів із резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази демонструють, що зі збільшенням дози з 50 мг 2 рази на добу до 100 мг 2 рази на добу може зростати ефективність долутеґравіру у пацієнтів із резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази та з обмеженим вибором варіантів лікування, зумовленим резистентністю до препаратів різних класів. Прогнозувалося, що серед пацієнтів із мутацією Q148 + ≥ 2 вторинними мутаціями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I частка пацієнтів із відповіддю (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл) на тиждень 24 зросте приблизно на 4–18 %. Хоча ці результати моделювання не були підтверджені у клінічних дослідженнях, збільшення дози можна розглядати при наявності мутації Q148 + ≥ 2 вторинних мутацій G140A/C/S, E138A/K/T, L74I у пацієнтів з обмеженим вибором варіантів лікування, зумовленим резистентністю до препаратів різних класів. Клінічні дані щодо безпеки та ефективності дози 100 мг 2 рази на добу відсутні. При одночасному застосуванні атазанавіру істотно зростає експозиція долутеґравіру, тому при комбінованому застосуванні не слід призначати таку високу дозу долутеґравіру, оскільки не встановлена безпека при експозиції, що створюється внаслідок такого застосування.

Окремі категорії пацієнтів

Діти

Фармакокінетика долутеґравіру у 10 підлітків (віком від 12 до 18 років), інфікованих ВІЛ-1, які раніше отримували антиретровірусну терапію, демонструє, що при застосуванні дози 50 мг 1 раз на добу експозиція долутеґравіру порівняна з такою, що спостерігається у дорослих, які отримували долутеґравір у дозі 50 мг 1 раз на добу. Фармакокінетика у 11 дітей віком від 6 до 12 років продемонструвала, що застосування 25 мг один раз на добу пацієнтам із масою тіла щонайменше 20 кг і 35 мг один раз на добу пацієнтам із масою тіла щонайменше 30 кг призводила до експозиції долутеґравіру, порівняної з такими показниками у дорослих. Крім того, популяційне моделювання ФК і імітаційний аналіз продемонстрували, що дозування на основі діапазону маси тіла (20, 25, 35 і 50 мг) у дітей віком щонайменше 6 років із масою тіла щонайменше 15 кг забезпечує порівняну експозицію з такими показниками у дорослих (50 мг), причому найнижчий діапазон маси тіла становить 15–20 кг, що відповідає дозі 20 мг на добу.

Експозиція тенофовіру у підлітків, які отримували тенофовіру дизопроксил перорально по 245 мг на добу, була аналогічною експозиції у дорослих, які отримували тенофовіру дизопроксил по 245 мг 1 раз на добу.

Автентичність перекладу засвідчено
Директор ЮВІ в Україні
[Підпис]

Фармакокінетичні дослідження із застосуванням тенофовіру дизопрокси́лу в таблетках по 245 мг дітям віком до 12 років або при порушенні функції нирок не проводилися.

Дані щодо застосування підліткам ламівудину по 300 мг на добу обмежені. Фармакокінетичні параметри порівнювані з параметрами, що спостерігалися у дорослих.

Пацієнти літнього віку

Популяційний аналіз фармакокінетики долутеґравіру з використанням даних дорослих, інфікованих ВІЛ-1, продемонстрував відсутність клінічно значущого впливу віку на експозицію долутеґравіру. Фармакокінетичні дані щодо застосування долутеґравіру, тенофовіру та ламівудину пацієнтам старше 65 років обмежені.

Порушення функції нирок

Фармакокінетичні дані були отримані окремо для долутеґравіру, тенофовіру та ламівудину. Нирковий кліренс незміненої діючої речовини — це другорядний шлях виведення долутеґравіру. Проводилося дослідження фармакокінетики долутеґравіру за участю дорослих пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та здорових добровольців (група контролю). У пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок експозиція долутеґравіру була знижена приблизно на 40 %. Механізм такого зниження нез'ясований. Корекція дози не вважається потрібною для пацієнтів із порушенням функції нирок. Застосування долутеґравіру пацієнтам, які перебувають на діалізі, не досліджували.

Дослідження ламівудину продемонстрували, що концентрація в плазмі крові (AUC) підвищується у пацієнтів з порушенням функції нирок через зниження кліренсу. Ґрунтуючись на даних щодо ламівудину, препарат [Торгова назва НА688] не рекомендується застосовувати пацієнтам із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв.

Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, середня експозиція тенофовіру збільшується від 2185 нг·год/мл у осіб, яку не інфіковані ВІЛ або вірусом гепатиту В та мають кліренс креатиніну більше 80 мл/хв, до 3064 нг·год/мл, 6009 нг·год/мл та 15 985 нг·год/мл у пацієнтів з легкою, помірною та тяжкою нирковою недостатністю відповідно.

Очікується, що рекомендації щодо дозування у пацієнтів із порушенням функції нирок у вигляді збільшення інтервалів між дозами призведуть до вищих пікових концентрацій у плазмі крові та нижчих рівнів C_{min} у пацієнтів із порушенням функції нирок порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Клінічні наслідки цього невідомі.

У пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності (кліренс креатиніну менше 10 мл/хв), які потребують проведення гемодіалізу, концентрація тенофовіру між сеансами діалізу істотно підвищувалася протягом 48 годин, досягаючи середнього значення C_{max} 1032 нг/мл і середнього значення AUC_{0-48год} 42 857 нг·год/мл. Рекомендується змінити інтервал дозування тенофовіру дизопрокси́лу 245 мг у пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв або у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які потребують проведення гемодіалізу.

Фармакокінетика тенофовіру у пацієнтів, яким гемодіаліз не проводиться та які мають кліренс креатиніну < 10 мл/хв, та у пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, яким проводиться перитонеальний або інші види діалізу, не вивчалася.

Порушення функції печінки

Фармакокінетичні дані були отримані окремо для долутеґравіру, тенофовіру та ламівудину. Долутеґравір переважно метаболізується та виводиться печінкою. Коли одноразову дозу 50 мг долутеґравіру застосовували 8 пацієнтам із помірним порушенням функції печінки (клас В за шкалою Чайлда — П'ю) та 8 здоровим дорослим добровольцям із групи контролю, загальна концентрація долутеґравіру у плазмі крові була подібною. Однак у пацієнтів із помірним порушенням функції печінки спостерігалася зростання рівня незв'язаного долутеґравіру в 1,5–2 рази порівняно зі здоровими добровольцями з групи контролю. Корекція дози не вважається потрібною для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції печінки. Вплив тяжкого порушення функції печінки на фармакокінетику

Автентичність та перемоду засвідчено
Директор Ю.В. Крайчак
10.06.2020

Автентичність перемладу засвідчено
Директор ПВн Країні Служби
Григорів ЧМ № 28 25 2323

Вплив тривалого щоденного лікування високими дозами долутеґравіру оцінювали у дослідженнях на щурах (до 26 тижнів) та мавпах (до 38 тижнів). При дозах, які забезпечують у щурів та мавп системну експозицію, що приблизно у 21 раз та 0,82 раза, відповідно, перевищує експозицію у людини (за показником AUC) при застосуванні дози 50 мг 2 рази на добу, основними проявами були шлунково-кишкова непереносимість або подразнення. Оскільки шлунково-кишкова непереносимість пов'язується з місцевими ефектами діючої речовини, для цієї токсичності є відповідним порівняння на основі маси тіла або площі поверхні тіла. Шлунково-кишкова непереносимість у мавп виникала при дозі, що у 15 разів вища за еквівалентну дозу людини, виражену в мг/кг (за основу беруть людину з масою тіла 50 кг) та у 5 разів вища за еквівалентну дозу людини, виражену в мг/м², для клінічної дози 50 мг 2 рази на добу.

Тенофовір

У доклінічних дослідженнях на щурах, собаках і мавпах спостерігали вплив на органи-мішені (шлунково-кишковий тракт, нирки, кістки) і зниження концентрації фосфатів в сироватці крові. Токсичний вплив на кістки проявлявся у вигляді остеомалії (мавпи) і зниження мінеральної щільності кісткової тканини (щури і собаки). Результати досліджень на щурах і мавпах продемонстрували, що має місце пов'язане з даною речовиною зниження кишкової абсорбції фосфату з потенційним вторинним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини. Однак ніяких висновків про механізми, що лежать в основі такого токсичного впливу, зробити не вдалося.

Дослідження репродуктивності проводили на щурах і кролях. Не спостерігали жодного впливу на параметри спарювання або фертильності, а також на будь-які параметри перебігу вагітності або на стан плодів. Макроскопічних аномалій м'яких тканин або кісток плодів не спостерігалося. Тенофовіру дизопроксил знижував індекс життєздатності і масу тіла потомства в пері/постнатальних дослідженнях токсичності.

Дослідження генотоксичності продемонстрували, що тенофовіру дизопроксил був негативним у мікроядерному тесті кісткового мозку мишей *in vivo*, але був позитивним при індукуванні прямих мутацій в тесті на L5178Y-клітинах лімфоми мишей *in vitro* в присутності або за відсутності метаболічної активації S9. Тенофовіру дизопроксил був позитивним у тесті Еймса (штам TA 1535) у двох із трьох досліджень, один раз в присутності суміші S9 (збільшення в 6,2–6,8 раза) і один раз без суміші S9. Тенофовіру дизопроксил також був слабо-позитивним у тесті незапланованого синтезу ДНК *in vivo/in vitro* у первинних гепатоцитах щурів.

Тенофовіру дизопроксил не продемонстрував канцерогенного потенціалу в довгостроковому дослідженні канцерогенності на щурах із пероральним введенням препарату. Дослідження канцерогенності на мишах із довгостроковим пероральним введенням препарату продемонструвало низьку частоту виникнення дуоденальних пухлин, що, ймовірно, пов'язано з високою локальною концентрацією тенофовіру дизопрокси́лу в шлунково-кишковому тракті при введенні дози 600 мг/кг/добу. Хоча механізм утворення пухлин невідомий, отримані результати навряд чи будуть мати значення для людей.

Ламівудин

Застосування ламівудину у високих дозах у дослідженнях токсичності на тваринах не було пов'язане з будь-якою значною органною токсичністю.

Ламівудин не був мутагенним у бактеріальних тестах, але продемонстрував активність у цитогенетичному тесті *in vitro* та тесті лімфоми мишей. Ламівудин не був генотоксичним *in vitro* в дозах, які призводять до концентрацій в плазмі крові приблизно в 40–50 разів вище очікуваних клінічних рівнів у плазмі крові. Оскільки мутагенна активність ламівудину *in vitro* не може бути підтверджена *in vivo*, був зроблений висновок, що ламівудин не повинен становити генотоксичної небезпеки для пацієнтів, які отримують лікування.

Результати тривалих досліджень канцерогенності на щурах і мишах не продемонстрували жодного канцерогенного потенціалу, релевантного для людини.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1. Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки: маніт; целюлоза мікрокристалічна; натрію крохмальгліколят; повідон; лактоза,

Сторінка 29 з 31

Автентичність препарату засвідчено
Директор ДВН «Крайіс.НТД»
Підписано 4 лютого 2020 року

моногідрат; натрію кроскармелоза; магнію стеарат.

Плівкове покриття: спирт полівініловий, титану діоксид, макрогол/поліетиленгліколь, тальк.

6.2. Несумісність

Не застосовується.

6.3. Термін придатності

36 місяців

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в оригінальній упаковці. Викидати через 90 днів після першого розкриття.

6.5. Тип та вміст контейнера

Круглий синій непрозорий флакон з ПЕВЦ, закритий синьою непрозорою поліпропіленовою кришкою разом із осушувачем. Кожний флакон містить 30, 90 або 180 таблеток.

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Mylan Laboratories Limited
Plot No.564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills
Hyderabad – 500096
Telangana
India (Індія)
Email:Imtiyaz.Basade@mylan.in

8. ДОВІДКОВИЙ НОМЕР ВООЗ (Програма ВООЗ із прекваліфікації)

НА688

9. ДАТА ПРОВЕДЕННЯ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

Грудень 2018 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Липень 2019 р.

Розділ 6 був оновлений в квітні 2020 р.

Посилання

Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Interim guidance. World Health Organization 2018, доступне за посиланням <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/>

EU Summary of product characteristics for Tivicay, доступна за посиланням

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_en.pdf

EU Summary of product characteristics for Epivir, доступна за посиланням

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epivir-epar-product-information_en.pdf

EU Summary of product characteristics Viread, доступна за посиланням

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viread-epar-product-information_en.pdf

Додаткові посилання, пов'язані з певними розділами КХЛЗ, включають:

Розділ 4.5

University of Liverpool, HIV Drug interactions, доступне за посиланням: <http://www.hiv->

Сторінка 30 з 31

Автентичність перекладу засвідчено
Директор ДВ «Кратіа ЛТД»

druginteractions.org

Розділ 4.6

Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, et al. Dolutegravir in breast milk and maternal and infant plasma during breastfeeding. AIDS. 2016;30 (17):2731-2733.

Розділ 5.1

Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019;393(10167):143- 155.

Усі веб-посилання були переглянуті не пізніше липня 2019 р.

Детальна інформація про даний лікарський засіб розміщена на веб-сайті Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ): <https://extranet.who.int/prequal/>.



Автентичність та повноту тексту
Директор РВ "Україна ЛТД"
Бурчак Ю.Ю. 28.05.2020

Інструкція про застосування лікарського засобу або інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами країни Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган якої керується високими стандартами якості, що відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ, та/або згідно з результатами клінічних випробувань.

До Реєстраційного Посвідчення

№ 1560 від 08.07.2020 р.

VA/18171/01/01

Dolutegravir/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate
50mg/300mg/300mg Tablets
(Mylan Laboratories Limited), HA688

WHOPAR Part 4

July 2019
Section 6 updated : April 2020

WHO-PQ RECOMMENDED SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

This summary of product characteristics focuses on uses of the medicine covered by WHO's Prequalification Team - Medicines. The recommendations for use are based on WHO guidelines and on information from stringent regulatory authorities (term to be revised).

The medicine may be authorised for additional or different uses by national medicines regulatory authorities.



1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

[HA688 trade name]*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 50mg dolutegravir (as sodium), 300mg lamivudine and 300mg tenofovir disoproxil fumarate.

Each film-coated tablet contains about 131.4 mg of mannitol, 136 mg of lactose monohydrate and 1 mg (0.04 mmol) of sodium (that is to say, is essentially 'sodium-free').

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

A white to off-white, film-coated, capsule-shaped, biconvex, bevelled edge tablet, debossed with 'M' on one side and 'LTD' on the other side of the tablet.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

[HA688 trade name] is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in adults and adolescents weighing at least 30 kg.

Consideration should be given to official treatment guidelines for HIV-1 infection, e.g. by WHO.

For use of antiretroviral agents for post-exposure prophylaxis, the most recent official guidelines, e.g. those by WHO should be consulted.

4.2 Posology and method of administration

[HA688 trade name] should be prescribed by a health care provider experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults

The dose of [HA688 trade name] is one tablet once daily.

Dose adjustments

Where discontinuation of therapy with one of the components of [HA688 trade name] is indicated or where dose modification is necessary, separate preparations of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil should be used. Please refer to the individual product information for these medicinal products.

* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory authority's (NMRA) responsibility.



When the patient's HIV-1 infection is known or suspected to be resistant to integrase inhibitors, additional doses of dolutegravir are necessary. Please refer to the product information of dolutegravir for further information.

Adolescents weighing at least 30 kg

The dose in adolescents weighing at least 30 kg with HIV-1 infection not resistant to integrase inhibitors is one tablet of [HA688 trade name] once daily. There is insufficient information on the use of dolutegravir in adolescents with HIV-1 infection resistant to integrase inhibitors.

Children

[HA688 trade name] should not be used in children weighing less than 30 kg since appropriate dose adjustments cannot be achieved with this product. Separate formulations containing lower amounts of dolutegravir, tenofovir disoproxil or lamivudine are required.

Elderly

[HA688 trade name] should be administered with caution to elderly patients (see section 4.4).

Renal impairment

Mild renal impairment (creatinine clearance 50-80 mL/minute):

No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment.

Moderate or severe renal impairment (creatinine clearance >50 mL/minute):

[HA688 trade name] is not recommended for use in patients with creatinine clearance < 50 mL/minute (see sections 4.4. and 5.2), as appropriate dose adjustments are not possible. For these patients, separate formulations of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil should be used.

Hepatic impairment

No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh grade A or B). No data are available for dolutegravir in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh grade C); therefore, [HA688 trade name] should be used with caution in these patients.

Discontinuation of therapy

If [HA688 trade name] is discontinued in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus (HBV), these patients should be closely monitored for evidence of exacerbation of hepatitis (see section 4.4).

Missed dose

If the patient misses a dose of [HA688 trade name], the patient should take it as soon as possible, provided the next dose is not due within 12 hours. If the next dose is due within 12 hours, the patient should not take the missed dose and take the next dose at the usual time.

Method of administration

Oral use.

It is recommended that [HA688 trade name] be swallowed whole with water.

[HA688 trade name] can usually be taken with food or between meals.

If the HIV-1 is resistant to integrase inhibitors, [HA688 trade name] should preferably be taken with food to increase absorption (particularly in patients with Q148 mutations).



4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Co-administration with dofetilide.

4.4 Special warnings and precautions for use

General

HBV antibody testing should be offered to all individuals before initiating lamivudine and tenofovir disoproxil-containing therapies (see below *Patients with HIV and hepatitis B (HBV) or C virus (HCV) co-infections*).

Transmission of HIV

Effective antiviral therapy can substantially reduce the risk of sexual transmission. However, the risk may not be eliminated entirely. Therefore, to prevent transmission, it is essential to take precautions according to national and other authoritative guidelines.

HIV-1 resistant to integrase inhibitors

The decision to use dolutegravir in the presence of HIV-1 resistance to integrase inhibitors should take into account that it is considerably less active against viral strains with Q148 with two or more secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Dolutegravir's contribution to efficacy is uncertain when it is used to treat HIV-1 with this type of resistance to integrase inhibitors.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions reported with dolutegravir are characterised by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions. Dolutegravir and other suspect substances should be discontinued immediately if hypersensitivity reactions develop (including severe rash or rash accompanied by raised liver enzymes, fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, eosinophilia, and angioedema). Clinical status including liver aminotransferases and bilirubin should be monitored. Delay in stopping treatment with dolutegravir or other suspect substances after the onset of hypersensitivity may result in a life-threatening allergic reaction.

Immune reactivation syndrome

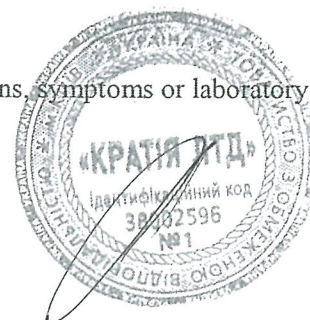
In HIV-infected patients with severe immune deficiency, when starting combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions or aggravate symptoms. Typically, such reactions occur within the first few weeks or months of CART. Examples of such conditions are cytomegalovirus retinitis, generalised or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treated when necessary.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease and autoimmune hepatitis) have also been reported in the setting of immune reconstitution, but the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after starting treatment.

Raised liver enzymes, consistent with immune reconstitution syndrome, occurred in some patients who also had hepatitis B or C infection at the start of dolutegravir therapy. Monitoring of liver function is recommended in patients with hepatitis B or C infection. Particular care should be taken in initiating or maintaining effective hepatitis B therapy (referring to treatment guidelines) when starting dolutegravir-based therapy in patients with hepatitis B.

Pancreatitis

Treatment with [HA688 trade name] should be stopped immediately if clinical signs, symptoms or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur (see section 4.8).



Renal function

Lamivudine and tenofovir disoproxil are primarily excreted by the kidneys, through a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. [HA688 trade name] is not recommended for patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance < 50 ml/min). Patients with moderate or severe renal impairment require a dose adjustment of lamivudine and tenofovir disoproxil that cannot be achieved with the combination tablet (see sections 4.2 and 5.2). Renal failure, renal impairment, elevated creatinine, hypophosphataemia and proximal tubulopathy (including Fanconi syndrome) have been reported with the use of tenofovir disoproxil in clinical practice (see section 4.8).

It is recommended that creatinine clearance /estimated glomerular function is calculated in all patients prior to initiating therapy and as clinically appropriate during therapy with [HA688 trade name]. If the creatinine test is routinely available, the estimated glomerular filtration rate at baseline should be used before initiating tenofovir disoproxil containing regimens. If the creatinine test is not routinely available urine dipsticks may be used to detect glycosuria or severe tenofovir disoproxil nephrotoxicity in individuals without risk factors. Creatinine testing is particularly advisable for high-risk patients (those who are older or have underlying renal disease, long-term diabetes or uncontrolled hypertension concomitant with boosted PIs or nephrotoxic drugs) to detect and limit further progression of renal impairment. Benefit and risks should be carefully weighed. If available, also serum phosphate should be measured in these patients. If serum phosphate is < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) or creatinine clearance is decreased to < 50 ml/min in any patient receiving this medicine renal function must be re-evaluated within one week, including measurements of blood glucose, blood potassium and urine glucose concentrations (see section 4.8, proximal tubulopathy). Since [HA688 trade name] is a combination product and the dosing interval of the individual components cannot be altered, treatment with this medicine must be interrupted in patients with confirmed creatinine clearance < 50 ml/min or decreases in serum phosphate to < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l).

Interrupting treatment should also be considered in case of progressive decline of renal function when no other cause has been identified. Where discontinuation of therapy with one of the components is indicated or where dose modification is necessary, separate preparations of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil are available.

This medicine should be avoided with concurrent or recent use of a nephrotoxic medicinal product (e.g. high-dose or multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir, interleukin-2). If concomitant use of [HA688 trade name] and nephrotoxic agents is unavoidable, renal function must be monitored weekly (see section 4.5).

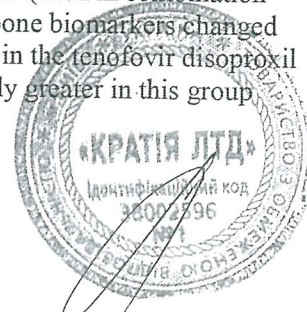
Tenofovir disoproxil has not been clinically evaluated in patients receiving medicinal products which are secreted by the same renal pathway, including the transport proteins human organic anion transporter (hOAT) 1 and 3 or MRP 4 (e.g. cidofovir, a known nephrotoxic medicinal product). These renal transport proteins may be responsible for tubular secretion and in part, renal elimination of tenofovir and cidofovir. Consequently, the pharmacokinetics of these medicinal products, which are secreted by the same renal pathway including transport proteins hOAT 1 and 3 or MRP 4, might be modified if they are co-administered. Unless clearly necessary, concomitant use of these medicinal products which are secreted by the same renal pathway is not recommended, but if such use is unavoidable, renal function should be monitored weekly (see section 4.5).

Elderly patients

Elderly patients are more likely to have decreased renal function; therefore caution should be exercised when treating elderly patients with tenofovir disoproxil.

Bone effects

In a controlled clinical study in adults comparing tenofovir disoproxil and stavudine (each in combination with lamivudine and efavirenz), bone mineral density of the spine decreased and bone biomarkers changed from baseline in both treatment groups, but the changes were significantly greater in the tenofovir disoproxil group at 144 weeks. Decreases in bone mineral density of the hip were significantly greater in this group.



until 96 weeks. However, over 144 weeks, the risk of fractures was not increased and there was no evidence of clinically relevant bone abnormalities.

In HIV-1 infected adolescents 12 years of age and older, the mean rate of bone gain was less in the tenofovir disoproxil -treated group compared to the placebo group. Skeletal growth (height) appeared to be unaffected. Markers of bone turnover in tenofovir disoproxil-treated adolescents suggest increased bone turnover, consistent with the effects observed in adults. Due to the possible effects of tenofovir on bone metabolism, [HA688 trade name] should only be used in adolescents under the age of 18 if the benefits are considered to exceed the risk (see also section 4.8).

Bone abnormalities (infrequently contributing to fractures) may be associated with proximal renal tubulopathy (see section 4.8). If bone abnormalities are suspected, then appropriate consultation should be obtained.

Osteonecrosis

Osteonecrosis has been reported particularly in patients with advanced HIV disease or following long-term combination antiretroviral therapy. Their aetiology can be multifactorial and include corticosteroid use, excessive alcohol consumption, severe immunosuppression, and being overweight. Patients should be advised to speak to their health care provider if they have joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Liver function

The safety and efficacy of [HA688 trade name] has not been established in patients with significant underlying liver disorders. Patients with pre-existing liver dysfunction, including chronic active hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination antiretroviral therapy, and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment must be considered.

Patients with HIV and hepatitis B (HBV) or C virus (HCV) co-infections

Health care providers should refer to current relevant treatment guidelines for the optimal management of HIV infection in patients co-infected with HBV or HCV.

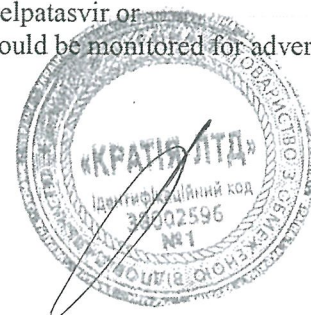
Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk of severe and potentially fatal hepatic adverse reactions. In case of concomitant antiviral therapy for hepatitis B or C, please refer also to the relevant product information for these medicinal products.

Lamivudine and tenofovir disoproxil are also active against HBV. Therefore, discontinuation of [HA688 trade name] in patients co-infected with HIV and HBV may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients co-infected with HIV and HBV who discontinue [HA688 trade name] should be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least six months after stopping treatment. If appropriate, resumption of hepatitis B therapy may be warranted. In patients with advanced liver disease or cirrhosis, treatment discontinuation is not recommended since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation.

Antivirals against HCV

Co-administration of tenofovir disoproxil with ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir or sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir has been shown to increase plasma concentrations of tenofovir, especially when used together with an HIV regimen containing tenofovir disoproxil and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir). Patients receiving ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir or sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitantly with tenofovir disoproxil should be monitored for adverse reactions related to tenofovir disoproxil.

Co-administration of other medicinal products



As a fixed combination, [HA688 trade name] should not be administered concomitantly with other medicinal products containing any of the same active components, dolutegravir, lamivudine or tenofovir disoproxil.

Due to similarities with lamivudine, [HA688 trade name] should not be administered concomitantly with other cytidine analogues, such as emtricitabine. [HA688 trade name] should not be administered concomitantly with medicinal products containing adefovir dipivoxil or tenofovir alafenamide.

Co-administration of tenofovir disoproxil and didanosine is not recommended since exposure to didanosine is significantly increased following co-administration with tenofovir disoproxil (see section 4.5). Rare cases of pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported.

The combination of lamivudine with cladribine is not recommended (see section 4.5).

No data are available on the safety and efficacy of combined dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil in combination with other antiretroviral agents.

Opportunistic infections

Patients receiving [HA688 trade name] or any other antiretroviral therapy may continue to develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore, patients should remain under close clinical observation by health care providers experienced in the treatment of HIV infection.

Weight and metabolic parameters

An increase in weight and in levels of blood lipids and glucose may occur during antiretroviral therapy. Such changes may in part be linked to disease control and lifestyle. For lipids, there is in some cases evidence for a treatment effect, while for weight gain there is no strong evidence relating this to any particular treatment. Established HIV treatment guidelines should be consulted on monitoring blood lipids and glucose. Lipid disorders should be managed as clinically appropriate.

Mitochondrial dysfunction

Nucleoside and nucleotide analogues can cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* or postnatally to nucleoside analogues; these have predominantly concerned treatment with regimens containing zidovudine. The main adverse events are haematological (anaemia, neutropenia) and metabolic (hyperlactataemia, hyperlipasaemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported rarely (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV-negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect national recommendations on antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

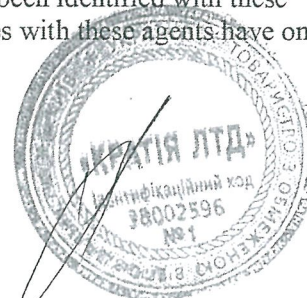
Excipients

This medicine contains less than 1 mmol sodium (1 mg) per tablet, that is to say, is essentially 'sodium-free'. It is important to consider the contribution of ingredients from all the medicines that the patient is taking.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No drug interaction studies have been performed using [HA688 trade name]. As this medicine contains dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil, any interactions that have been identified with these agents individually may occur with this combination tablet. Interaction studies with these agents have only been performed in adults.

Interactions relevant to dolutegravir



Factors that lower plasma concentration of dolutegravir should be avoided in the presence of HIV-1 resistant to integrase inhibitors. This includes concomitant use of medicines that reduce blood concentration of dolutegravir (e.g. magnesium- or aluminium-containing antacid, iron and calcium supplements, multivitamins and inducing agents, etravirine (without boosted protease inhibitors), tipranavir/ritonavir, rifampicin, St. John's wort and certain antiepileptic medicines) (see table, below).

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by UGT1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, and BCRP; therefore, medicines that induce these enzymes may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce its therapeutic effect (see table, below). Co-administration of dolutegravir and other medicinal products that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration (see table below).

In vivo, dolutegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe. Based on *in vivo* and *in vitro* data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicines that are substrates of major enzymes or transporters such as CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (see section 5.2).

Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in the following table; the pharmacokinetic data reflect studies in adults.

Interactions relevant to lamivudine

The likelihood of metabolic interactions is low due to limited metabolism and plasma protein binding and almost complete renal clearance.

Administration of trimethoprim/sulfamethoxazole 160 mg/800 mg results in a 40 % increase in lamivudine exposure, because of the trimethoprim component; the sulfamethoxazole component did not interact. However, unless the patient has renal impairment, no dosage adjustment of lamivudine is necessary (see section 4.2). Lamivudine has no effect on the pharmacokinetics of trimethoprim or sulfamethoxazole. When concomitant administration is warranted, patients should be monitored clinically. Co-administration of lamivudine with high doses of co-trimoxazole for the treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) and toxoplasmosis should be avoided.

The possibility of interactions with other medicinal products administered concurrently should be considered, particularly when the main route of elimination is active renal secretion via the organic cationic transport system e.g. trimethoprim. Other medicinal products (e.g. ranitidine, cimetidine) are eliminated only in part by this mechanism and were shown not to interact with lamivudine. The nucleoside analogues (e.g. didanosine) like zidovudine, are not eliminated by this mechanism and are unlikely to interact with lamivudine.

A modest increase in C_{max} (28 %) was observed for zidovudine when administered with lamivudine, however overall exposure (AUC) is not significantly altered. Zidovudine has no effect on the pharmacokinetics of lamivudine (see section 5.2).

Due to similarities, [HA688 trade name] should not be administered concomitantly with other cytidine analogues, such as emtricitabine. Moreover, [HA688 trade name] should not be taken with any other medicinal products containing lamivudine.

In vitro lamivudine inhibits the intracellular phosphorylation of cladribine leading to a potential risk of cladribine loss of efficacy in case of combination in the clinical setting. Some clinical findings also support a possible interaction between lamivudine and cladribine. Therefore, the concomitant use of lamivudine with cladribine is not recommended (see section 4.4).

Lamivudine metabolism does not involve CYP3A, making interactions with medicinal products metabolised by this system (e.g. PIs) unlikely.



Coadministration of sorbitol solution (3.2 g, 10.2 g, 13.4 g) with a single 300 mg dose of lamivudine oral solution resulted in dose-dependent decreases of 14%, 32%, and 36% in lamivudine exposure (AUC_{∞}) and 28%, 52%, and 55% in the C_{max} of lamivudine in adults. When possible, avoid chronic coadministration of [HA688 trade name] with medicinal products containing sorbitol or other osmotic acting polyalcohols or monosaccharide alcohols (e.g. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Consider more frequent monitoring of HIV-1 viral load when chronic coadministration cannot be avoided.

Interactions relevant to tenofovir

Since tenofovir is primarily eliminated by the kidneys, co-administration of tenofovir disoproxil with medicines that reduce renal function or compete for active tubular secretion via transport proteins hOAT 1, hOAT 3 or MRP 4 (e.g. cidofovir) may increase serum concentrations of tenofovir, or the co-administered medicines, or both.

Use of tenofovir disoproxil should be avoided with concurrent use of a nephrotoxic medicinal product. Examples include, but are not limited to high-dose or multiple non-steroidal anti-inflammatory drugs, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir and interleukin-2 (see section 4.4).

Given that tacrolimus can affect renal function, close monitoring is recommended when it is co-administered with tenofovir disoproxil.

Based on the results of in vitro experiments and the known elimination pathway of tenofovir, the potential for CYP450 mediated interactions involving tenofovir with other medicinal products is low.

[HA688 trade name] should not be administered with any other medicines containing:

- tenofovir disoproxil
- tenofovir alafenamide
- adefovir dipivoxil
- didanosine

Interaction table

Interactions between [HA688 trade name] and co-administered medicinal products are listed in the following table (increase is indicated as ↑, decrease as ↓, no change as ↔, area under the concentration versus time curve as AUC, maximum observed concentration as C_{max} , concentration at end of dosing interval as C_T).

Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
ANTI-INFECTIVES		
Antiretrovirals		
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
Etravirine without boosted protease inhibitors/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71%; C_{max} ↓ 52%; C_T ↓ 88% Etravirine ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Etravirine decreased plasma dolutegravir concentration. The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with etravirine without boosted protease inhibitors. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. When used with etravirine for infection resistant to integrase inhibitors, dolutegravir should be co-administered with atazanavir/ritonavir, or darunavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir (see below in table).



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Lopinavir/ritonavir + etravirine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; C _{max} ↑ 7%; C _t ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Lopinavir/ritonavir + tenofovir disoproxil	No significant effect on lopinavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51%	
Darunavir/ritonavir + etravirine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25%; C _{max} ↓ 12%; C _t ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Efavirenz/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57%; C _{max} ↓ 39%; C _t ↓ 75% Efavirenz ↔ (historical controls) (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with efavirenz. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. For infection resistant to integrase inhibitors, alternative combinations that do not include efavirenz should be considered.
Nevirapine/dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with nevirapine. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. For infection resistant to integrase inhibitors, alternative combinations that do not include nevirapine should be considered.
Rilpivirine/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12%; C _{max} ↑ 13%; C _t ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)</i>		
Emtricitabine / lamivudine		[HA688 trade name] should not be coadministered, due to the similarity between emtricitabine and lamivudine, and consequently expected additive toxicity and no benefit in efficacy.



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Didanosine / tenofovir disoproxil	Didanosine AUC ↑ 40-60%	The risk of didanosine-related adverse effects (e.g., pancreatitis, lactic acidosis) appears to be increased, and CD4-cells may decrease significantly on co-administration. Also didanosine at 250 mg co-administered with tenofovir disoproxil within several different antiretroviral combination regimens has been associated with a high rate of virological failure. Co-administration of [HA688 trade name] and didanosine is not recommended (see section 4.4).
Adefovir dipivoxil/ tenofovir disoproxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir disoproxil should not be administered concurrently with adefovir dipivoxil (see section 4.4).
Entecavir/ tenofovir disoproxil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	No clinically significant pharmacokinetic interactions when tenofovir disoproxil was co-administered with entecavir.
<i>Protease inhibitors (PIs)</i>		
Atazanavir/dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91%; C _{max} ↑ 50%; C _r ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The dose of dolutegravir should not exceed 50 mg twice daily in combination with atazanavir because data are not available.
Atazanavir/tenofovir disoproxil	Atazanavir: AUC: ↓ 25%; C _{max} : ↓ 21%; C _{min} : ↓ 40% Tenofovir: AUC: ↑ 24%; C _{max} : ↑ 14%; C _{min} : ↑ 22%	If atazanavir and [HA688 trade name] are co-administered, the dose of atazanavir should be 300 mg once daily together with ritonavir 100 mg once daily ("ritonavir-boosting", see below)
Atazanavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62%; C _{max} ↑ 34%; C _r ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary. The dose of dolutegravir should not exceed 50 mg twice daily in combination with atazanavir because data are not available.
Atazanavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Tenofovir: AUC: ↑ 37%; C _{max} : ↑ 34%; C _{min} : ↑ 29% Atazanavir: AUC: ↓ 25%; C _{max} : ↓ 28%; C _{min} : ↓ 26%	The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir-associated adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Tipranavir + ritonavir/ dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59%; C _{max} ↓ 47%; C _t ↓ 76% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with tipranavir/ritonavir. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be given twice daily. For infection resistant to integrase inhibitors, alternative combinations that do not include nevirapine should be considered.
Fosamprenavir + ritonavir/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35%; C _{max} ↓ 24%; C _t ↓ 49% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary in the absence of integrase class resistance. For infection resistant to integrase inhibitors, alternative combinations that do not include fosamprenavir/ritonavir should be considered.
Darunavir+ritonavir/ Dolutegravir	<u>Dolutegravir ↓</u> AUC ↓ 22%; C _{max} ↓ 11%; C _{24hours} ↓ 38% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Darunavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Darunavir: No significant effect on darunavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 22%; C _{min} : ↑ 37%	The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir-associated adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored.
Lopinavir+ritonavir/ Dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4%; C _{max} ↔ 0%; C _{24hours} ↓ 6%	No dose adjustment is necessary.
Lopinavir+ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Lopinavir/ritonavir: No significant effect on lopinavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 32%; C _{max} : ↔; C _{min} : ↑ 51%	The increased exposure of tenofovir could potentiate tenofovir-associated adverse events, including renal disorders. Renal function should be closely monitored.
<i>Antivirals against hepatitis C</i>		
Daclatasvir/ dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33%; C _{max} ↑ 29%; C _t ↑ 45%	No dose adjustment is necessary.
Daclatasvir/tenofovir disoproxil	Tenofovir ↔ AUC ↑ 10%, C _{max} ↓ 5%, C _{min} ↑ 17% Daclatasvir ↔ ↔ Daclatasvir AUC: 1.10 (1.01, 1.21) C _{max} : 1.06 (0.98, 1.15) C _{min} : 1.15 (1.02, 1.30) ↔ Tenofovir AUC: 1.10 (1.05, 1.15) C _{max} : 0.95 (0.89, 1.02) C _{min} : 1.17 (1.10, 1.24)	



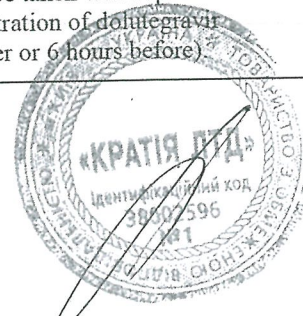
Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Sofosbuvir/tenofovir disoproxil	Tenofovir $\uparrow C_{max}$ 1.25 (1.08, 1.45) $\leftrightarrow$ AUC 0.98 (0.91, 1.05) $\leftrightarrow C_{min}$ 0.99 (0.91, 1.07) Sofosbuvir $\downarrow C_{max}$ 0.81 (0.60, 1.10) $\leftrightarrow$ AUC 0.94 (0.76, 1.16) C_{min} (NA) GS-331007 (predominant inactive metabolite of sofosbuvir) $\downarrow C_{max}$ 0.77 (0.70, 0.84) $\leftrightarrow$ AUC 0.84 (0.76, 0.92) C_{min} (NA)	No dose adjustment of sofosbuvir or [HA688 trade name] is required when sofosbuvir and [HA688 trade name] are used concomitantly.
Ledipasvir/Sofosbuvir +Dolutegravir + Tenofovir disoproxil (+Emtricitabine)	Sofosbuvir: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ GS-3310072 AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Ledipasvir: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Dolutegravir AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Emtricitabine: AUC: $\leftrightarrow$ C_{max}: $\leftrightarrow$ C_{min}: $\leftrightarrow$ Tenofovir: AUC: $\uparrow$ 65% C_{max}: $\uparrow$ 61% C_{min}: $\uparrow$ 115%	Monitor for tenofovir-associated adverse reactions in patients receiving ledipasvir/sofosbuvir concomitantly with [HA688 trade name]. Renal function should be closely monitored (see section 4.4).



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Sofosbuvir/Velpatasvir + Tenofovir disoproxil	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42% Velpatasvir: AUC: ↑ 142% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 301% Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 39%	Sofosbuvir/velpatasvir has been shown to increase tenofovir exposure (P-gp-inhibition). The increase in tenofovir exposure (AUC and C_{max}) was around 40-80% during cotreatment with sofosbuvir/velpatasvir and tenofovir disoproxil as part of various HIV regimens. The safety of tenofovir disoproxil when used with sofosbuvir/velpatasvir and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. Patients receiving tenofovir disoproxil and sofosbuvir/velpatasvir concomitantly should be monitored for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil (see section 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/ Voxilaprevir + Tenofovir disoproxil (+ Emtricitabine + Darunavir/ritonavir)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A GS-3310072: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voxilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300% Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%	Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir has been shown to increase tenofovir exposure (P-gp inhibition). The increase in tenofovir exposure (AUC and C_{max}) was around 40% during co-treatment with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir and darunavir + ritonavir + tenofovir disoproxil /emtricitabine. The safety of tenofovir disoproxil when used with sofosbuvir/velpatasvir /voxilaprevir and a pharmacokinetic enhancer (e.g. ritonavir or cobicistat) has not been established. Patients receiving tenofovir disoproxil and sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir concomitantly should be monitored for adverse reactions associated with tenofovir disoproxil (see section 4.4).
<i>Antibiotics</i>		



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Rifampicin/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%; C _{max} ↓ 43%; C _t ↓ 72% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with rifampicin. In paediatric patients the weight-based once daily dose should be given twice daily. For infection resistant to integrase inhibitors, co-administration of dolutegravir and rifampicin should be avoided.
Rifabutin/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5%; C _{max} ↑ 16%; C _t ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Antifungals		
Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole		Based on theoretical considerations, no interaction with dolutegravir, tenofovir disoproxil or lamivudine is expected.
Antiepileptics		
Carbamazepine/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49%; C _{max} ↓ 33%; C _t ↓ 73%	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with carbamazepine. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. Alternatives to carbamazepine should be used in patients with infection resistant to integrase inhibitors.
Oxcarbazepine/ dolutegravir Phenytoin/dolutegravir Phenobarbital/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a reduction in exposure similar to carbamazepine is expected)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with these enzyme inducers. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. Alternatives to these medicines that are not enzyme inducers should be used in patients with infection resistant to integrase inhibitors.
Antiarrhythmics		
Dofetilide/dolutegravir	Dofetilide ↑ (Not studied, potential increase via inhibition of OCT2 transporter)	Dolutegravir and dofetilide co-administration is contraindicated due to potential life-threatening toxicity caused by high dofetilide concentration.
Antacids and supplements		
Magnesium- or aluminium-containing antacid/dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74%; C _{max} ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium- or aluminium-containing antacid should be taken well separated in time from dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39%; C _{max} ↓ 37%; C _{24hours} ↓ 39% (Complex binding to polyvalent ions)	Calcium supplements, iron supplements or multivitamins should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Iron supplements/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%; C _{max} ↓ 57%; C _{24hours} ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamins/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33%; C _{max} ↓ 35% C _{24hours} ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	
Antidiabetics		
Metformin/dolutegravir	Co-administered with dolutegravir 50 mg once daily: Metformin ↑ AUC ↑ 79%; C _{max} ↑ 66% Co-administered with dolutegravir 50 mg twice daily: Metformin ↑ AUC ↑ 145%; C _{max} ↑ 111%	A dose adjustment of metformin should be considered when starting and stopping co-administration of dolutegravir with metformin, to maintain glycaemic control. In patients with moderate renal impairment a dose adjustment of metformin should be considered when given with dolutegravir, because the risk of lactic acidosis is increased in patients with moderate renal impairment due to increased metformin concentration.
Contraceptives		
Ethinylestradiol and norelgestromin /dolutegravir	Dolutegravir ↔ Ethinylestradiol ↔ AUC ↑ 3%; C _{max} ↓ 1% Norelgestromin ↔ AUC ↓ 2%; C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir had no pharmacodynamic effect on luteinizing hormone, follicle stimulating hormone and progesterone. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when given with dolutegravir.
Corticosteroids		
Prednisone/dolutegravir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; C _{max} ↑ 6%; C _t ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
Drug abuse		
Methadone/dolutegravir	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2%; C _{max} ↔ 0%; C _t ↓ 1%	No dose adjustment is necessary.
Herbal products		
St. John's wort/ Dolutegravir	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes, a reduction in exposure similar to carbamazepine is expected)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when given with St. John's wort. In paediatric patients the weight-based once-daily dose should be given twice daily. Alternatives to St. John's wort should be used in patients with infection resistant to integrase inhibitors.

4.6 Fertility, pregnancy and breastfeeding

Pregnancy

Dolutegravir



Preliminary data from a surveillance study has suggested an increased incidence of neural tube defects (0.67%) in mothers exposed to dolutegravir at the time of conception compared with mothers exposed to non-dolutegravir containing regimens (0.1%).

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%). Neural tube defects occur within the first 4 weeks of fetal development (at which time the neural tubes are sealed).

These data suggest that the potential safety issue might arise from a woman's exposure to dolutegravir in the periconception period rather than during pregnancy.

This potential risk would concern women exposed to dolutegravir at the time of conception and in early pregnancy.

The same observational study shows that the dolutegravir- and the efavirenz-containing (comparator) antiretroviral regimen when started later in pregnancy have comparable pregnancy outcomes.

Dolutegravir was shown to cross the placenta in animals. In animal reproductive toxicology studies, no adverse development outcomes, including neural tube defects, were identified (see section 5.3). To better understand this signal of potential risk, active research and surveillance are ongoing for additional pregnant women in Botswana and other countries where women have been exposed to dolutegravir at the time of conception.

Women in the first trimester of pregnancy should be informed about the potential risk of an increased incidence of neural tube defects with use of dolutegravir. Preferred antiretroviral options may vary depending on the individual benefit/risk evaluation and local circumstances.

More than 1000 outcomes from second and third trimester exposure in pregnant women indicate no evidence of increased risk of malformations.

Lamivudine and tenofovir disoproxil

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of tenofovir disoproxil or lamivudine with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). The safety of tenofovir in human pregnancy has not been fully established. However, sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored to detect at least a twofold increase in the risk of overall birth defects. No increase in birth defects was seen for tenofovir disoproxil or lamivudine (www.apregistry.com).

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential should be informed about the potential risk of dolutegravir (described above) when deciding on the most appropriate antiretroviral therapy. Preferred options may vary depending on the individual benefit/risk evaluation and local circumstances.

If feasible, women of childbearing potential should undergo pregnancy testing before initiation of dolutegravir. If the patient is not pregnant and does not plan to become pregnant, she should use effective contraception throughout treatment with dolutegravir, whenever possible.

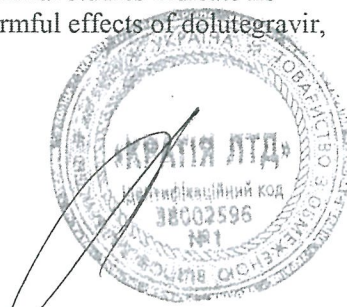
Breast-feeding

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil are found in breast milk of lactating mothers.

Current recommendations on HIV and breast-feeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter. Preferred options may vary depending on the local circumstances.

Fertility

There are no data on dolutegravir's effects on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of dolutegravir on male or female fertility. Animal studies indicate no harmful effects of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil on fertility.



4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that [HA688 trade name] can cause dizziness. The patient's clinical status and side effects of [HA688 trade name] should be considered for evaluating the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Data from clinical trials were used to estimate the frequency of adverse events linked to dolutegravir treatment. The most severe adverse reactions are hypersensitivity reactions that include rash and severe liver effects. The most common adverse reactions of dolutegravir are nausea (13%), diarrhoea (18%) and headache (13%).

In patients receiving tenofovir disoproxil, rare events of renal impairment, renal failure and proximal renal tubulopathy (including Fanconi syndrome) sometimes leading to bone abnormalities (infrequently contributing to fractures) have been reported. Monitoring of renal function is recommended for patients receiving [HA688 trade name] (see section 4.4).

The adverse reactions considered related to dolutegravir, tenofovir disoproxil and lamivudine are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common (1/100 to 1/10), uncommon (1/1000 to 1/100), rare (1/10 000 to 1/1000), and very rare ($< 1/10\ 000$).

Blood and lymphatic systems disorders:

Uncommon	neutropenia, anaemia (occasionally severe), thrombocytopenia
Very rare	pure red cell aplasia

Metabolism and nutrition disorders:

Very common	hypophosphataemia
Rare	lactic acidosis
Not known	hypokalaemia

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Common	Cough, nasal symptoms
Very rare	Dyspnoea

Immune system disorders

Uncommon	hypersensitivity (see section 4.4) immune reactivation syndrome (see section 4.4 and also described below)
----------	---

Psychiatric disorders

Common	insomnia, abnormal dreams, depression, anxiety
Uncommon	suicidal ideation or suicide attempt (particularly in patients with history of depression or psychiatric illness)

Nervous system disorders

Very common	Headache
Common	Dizziness
Very rare	Peripheral neuropathy (paraesthesia)



Gastrointestinal disorders

Very common	nausea, diarrhoea
Common	vomiting, flatulence, upper abdominal pain, abdominal pain, abdominal discomfort
Rare	pancreatitis, elevated serum amylases

Hepatobiliary disorders

Uncommon	Hepatitis
Not known	Hepatic steatosis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common	rash, pruritus, hair loss
--------	---------------------------

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon	arthralgia, myalgia
Not known	rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), muscular weakness, osteonecrosis

Renal and urinary disorders

Rare	Rare acute renal failure, renal failure, proximal renal tubulopathy (including Fanconi syndrome), increased serum creatinine
Very rare	acute tubular necrosis
Not known	nephritis (including acute interstitial nephritis), nephrogenic diabetes insipidus

General disorders

Common	Fatigue, malaise, fever
Very rare	Asthenia
Not known	Immune reconstitution syndrome

Investigations

Common	raised alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) raised creatine kinase
--------	--

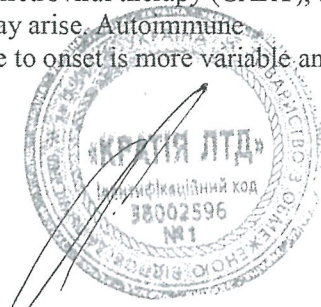
Description of selected adverse reactions

Changes in serum creatinine

Serum creatinine can increase in the first week of treatment with dolutegravir and then remain stable. A mean change from baseline of 10 μ mol/litre occurred after 48 weeks of treatment. Creatinine increases were comparable between various background regimens. These changes are not considered clinically relevant since they do not reflect a change in glomerular filtration rate.

Immune reactivation syndrome

In HIV patients with severe immune deficiency at the start of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the time to onset is more variable and these events can occur many months after starting treatment (see section 4.4).



Renal impairment

As lamivudine and tenofovir disoproxil may cause renal damage, monitoring of renal function is recommended (see section 4.4). Proximal renal tubulopathy generally resolved or improved after tenofovir disoproxil discontinuation. However, in some patients, declines in creatinine clearance did not completely resolve despite tenofovir disoproxil discontinuation. Patients at risk of renal impairment (such as patients with baseline renal risk factors, advanced HIV disease, or patients receiving concomitant nephrotoxic medications) are at increased risk of experiencing incomplete recovery of renal function despite tenofovir disoproxil discontinuation (see section 4.4).

Renal tubulopathy

The following adverse reactions, listed under the body system headings above, may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy: rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), hypokalaemia, muscular weakness, myopathy and hypophosphataemia. These events are not likely to be causally associated with tenofovir disoproxil therapy in the absence of proximal renal tubulopathy.

Interaction with didanosine

Co-administration of tenofovir disoproxil and didanosine is not recommended as it results in a 40-60% increase in systemic exposure to didanosine that may increase the risk of didanosine-related adverse reactions. (see section 4.5). Rarely, pancreatitis and lactic acidosis, sometimes fatal, have been reported.

Metabolic parameters

Weight and levels of blood lipids and glucose may increase during antiretroviral therapy (see section 4.4).

Osteonecrosis

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to CART. The frequency of this is unknown (see section 4.4).

Co-infection with hepatitis B or C

In clinical studies with dolutegravir, the side effects profile in patients also infected with hepatitis B or C or both was similar to that in patients without hepatitis, provided that the baseline liver function tests did not exceed 5 times the upper limit of normal. However, the rates of AST and ALT abnormalities were higher in patients with hepatitis B or C co-infection. Liver enzymes elevations consistent with immune reactivation syndrome occurred in some subjects with hepatitis B or C co-infection at the start of dolutegravir therapy, particularly in those whose hepatitis B therapy was stopped.

Limited data on patients co-infected with HIV/HBV or HIV/HCV indicate that the adverse reaction profile of emtricitabine[†] and tenofovir disoproxil in patients co-infected with HIV/HBV or HIV/HCV was similar to that observed in patients infected with HIV without co-infection. However, as would be expected, elevations in AST and ALT occurred more frequently than in the general HIV infected population.

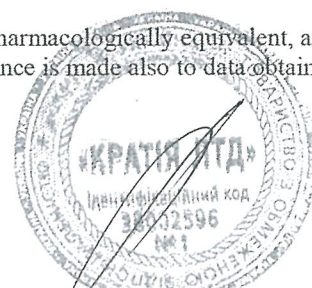
Exacerbations of hepatitis after discontinuation of treatment

In HIV infected patients co-infected with HBV, clinical and laboratory evidence of hepatitis may occur after discontinuation of treatment (see section 4.4).

Special populations

Paediatric population

[†] Based on a systematic review it is suggested that emtricitabine and lamivudine are pharmacologically equivalent, and hence clinically interchangeable for therapy of HIV infection. Therefore, herein reference is made also to data obtained with emtricitabine.



The limited data available for children and adolescents (aged 6 to 18 years and weighing at least 15 kg) using dolutegravir suggest no additional adverse reactions beyond those that occur in adults.

The adverse reactions observed in paediatric patients who received treatment with tenofovir disoproxil or lamivudine as single entities were consistent with those observed in clinical studies in adults.

Reductions in bone mineral density (BMD) have been reported with tenofovir disoproxil in paediatric patients. In HIV-infected adolescents, the BMD Z-scores in subjects who received tenofovir disoproxil were lower than those in subjects who received placebo. In HIV-infected children, the BMD Z-scores in subjects who switched to tenofovir disoproxil were lower than those in subjects who remained on regimens containing stavudine or zidovudine.

Elderly

Caution should be exercised since elderly patients are more likely to have decreased renal function.

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Health care professionals are asked to report any suspected adverse reactions to the marketing authorisation holder, or, if available, via the national reporting system.

4.9 Overdose

Symptoms

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see sections 4.8 and 5.3), and standard supportive treatment applied as necessary

Treatment

There is no specific treatment for an overdose of [HA688 trade name]. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary. Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous haemodialysis would be clinically beneficial in a lamivudine overdose. Tenofovir disoproxil can be removed by haemodialysis; the median haemodialysis clearance of tenofovir disoproxil is 134 ml/minute. The elimination of tenofovir disoproxil by peritoneal dialysis has not been studied. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group

Dolutegravir:

Direct acting antivirals, other antivirals, ATC code: J05AX12

Lamivudine and tenofovir disoproxil:

Direct acting antivirals, Antivirals for treatment of HIV infections, combinations, ATC code: J05AR12

Mechanism of action



Dolutegravir inhibits HIV integrase by binding to the integrase active site and blocking the strand transfer step of retroviral deoxyribonucleic acid (DNA) integration which is essential for the HIV replication cycle.

Lamivudine, the negative enantiomer of 2'-deoxy-3'-thiacytidine, is a dideoxynucleoside analogue.

Tenofovir disoproxil is converted *in vivo* to tenofovir, a nucleoside monophosphate (nucleotide) analogue of adenosine monophosphate.

Lamivudine and tenofovir are phosphorylated by cellular enzymes to form lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate, respectively. Lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate competitively inhibit HIV-1 reverse transcriptase, resulting in DNA chain termination. Both substances are active against HIV-1 and HIV-2, as well as against hepatitis B virus.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in cell culture

Dolutegravir

The IC₅₀ for dolutegravir in various HIV-1 lab-strains using peripheral blood mononuclear cells (PBMC) was 0.5 nM, and when using MT-4 cells it ranged from 0.7 to 2 nM. The IC₅₀ was similar for clinical isolates without any major difference between subtypes (A, B, C, D, E, F and G). The mean IC₅₀ for three HIV-2 isolates was 0.18 nM (range 0.09–0.61 nM).

Lamivudine

The antiviral activity of lamivudine against HIV-1 was assessed in a number of cell lines including monocytes and (PBMCs) using standard susceptibility assays. EC₅₀ values were in the range of 0.003 to 15microM. against HIV-1 clades A-G and group O viruses

Tenofovir disoproxil

The antiviral activity of tenofovir against laboratory and clinical isolates of HIV-1 was assessed in T lymphoblastoid cell lines, primary monocyte/macrophage cells and PBMCs. The EC₅₀ values for tenofovir were in the range of 0.04-8.5microM. Tenofovir displayed antiviral activity in cell culture against HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, and O (EC₅₀ values ranged from 0.5-2.2microM).

Antiviral activity in combination with other antiviral agents

No antagonistic effects were seen *in vitro* with dolutegravir and other antiretrovirals tested: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc and raltegravir. In addition, no antagonistic effects were seen for dolutegravir and adefovir: ribavirin had no apparent effect on dolutegravir activity.

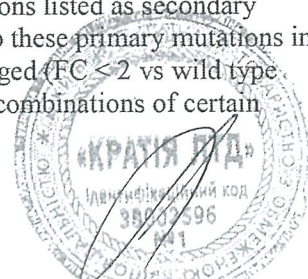
No antagonistic effects *in vitro* were seen with lamivudine and other antiretrovirals (tested agents: abacavir, didanosine, nevirapine and zidovudine).

Resistance in vitro (dolutegravir)

Using strain NL432, mutations E92Q (fold change, FC 3) and G193E (also FC 3) were selected. The E92Q mutation has been selected in patients with existing raltegravir resistance who were then treated with dolutegravir (listed as a secondary mutation for dolutegravir).

Using clinical isolates of subtype B, C and A/G the integrase substitution R263K and G118R (in C and A/G) R263K was reported from two ART-experienced, integrase-inhibitor-naïve patients with subtypes B and C in the clinical program, but without effects on dolutegravir susceptibility *in vitro*. G118R lowers the susceptibility to dolutegravir in site-directed mutants (FC 10) but was not detected in patients receiving dolutegravir in the Phase III program.

Primary mutations for raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q and T66I) do not affect the *in vitro* susceptibility of dolutegravir as single mutations. When mutations listed as secondary integrase-inhibitor-associated mutations (for raltegravir/elvitegravir) are added to these primary mutations in experiments with site-directed mutants, dolutegravir susceptibility is still unchanged (FC <2 vs wild type virus), except in the case of Q148-mutations, where a FC is 5–10 or higher with combinations of certain



secondary mutations. The effect by the Q148-mutations (H/R/K) was also verified in passage experiments with site-directed mutants. In serial passage with strain NL432, starting with site-directed mutants harbouring N155H or E92Q, further selection of resistance did not occur (FC unchanged around 1). In contrast, starting with mutants harbouring mutation Q148H (FC 1), a variety of secondary mutations were seen with a consequent increase of FC to values > 10.

A clinically relevant phenotypic cut-off value (FC vs wild type virus) has not been determined; genotypic resistance was a better predictor for outcome.

In an analysis for susceptibility to dolutegravir in raltegravir resistant isolates from raltegravir-experienced patients, dolutegravir has a less than or equal to 10 FC against 94% of the 705 clinical isolates.

Resistance in vivo (dolutegravir)

In previously untreated patients receiving dolutegravir + 2 NRTIs in clinical studies, resistance did not develop to the integrase inhibitor class or to the NRTI class (n=1118 follow-up of 48–96 weeks).

In patients whose previous antiretroviral treatment had failed who had not received an integrase inhibitor, integrase inhibitor substitutions occurred in 4/354 patients (follow-up 48 weeks) treated with dolutegravir given with an investigator-selected background regimen. Of these four patients, two had a unique R263K integrase substitution, with a maximum FC of 1.93, one had a polymorphic V151V/I integrase substitution, with maximum FC of 0.92, and one had existing integrase mutations and is assumed to have been integrase-inhibitor-experienced or infected with integrase-inhibitor-resistant virus. The R263K mutation was also selected *in vitro* (see above).

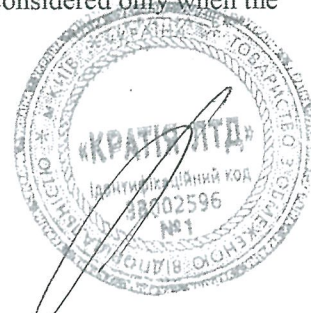
In the presence of integrase-inhibitor class-resistance the following mutations were selected after 24 weeks in 32 patients with protocol-defined virological failure (PDVF) and with paired genotypes (all treated with dolutegravir 50 mg twice daily + optimised background agents): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), and N155H (n=1) and E157E/Q (n=1). Treatment-emergent integrase-inhibitor-resistance typically appeared in patients with a history of the Q148-mutation (baseline or historic). Five further subjects had PDVF between weeks 24 and 48, and 2 of these 5 had treatment-emergent mutations. Treatment-emergent mutations or mixtures of mutations observed were L74I (n=1), N155H (n=2).

Treatment-emergent mutations in 30 subjects with primary genotypic resistance to integrase inhibitors at screening who were treated with dolutegravir (plus optimised background therapy) were consistent with these findings.

Resistance in vitro and in vivo (lamivudine and tenofovir)

The K65R mutation is selected *in vitro* when HIV-1 is cultured in the presence of increasing tenofovir concentrations. It may also emerge *in vivo* upon virological failure of a treatment regimen including tenofovir. K65R reduces tenofovir susceptibility *in vitro* approximately 2-fold, and has been associated with a lack of response to tenofovir-containing regimens. Clinical studies in treatment-experienced patients have assessed the anti-HIV activity of tenofovir against strains of HIV-1 with thymidine analogue mutations (TAMs), which are not selected for by tenofovir. HIV strains which expressed 3 or more TAMs that included either the M41L or L210W mutation showed reduced response to tenofovir.

In many cases when a lamivudine-containing treatment regimen fails (though less often when the treatment regimen contains a ritonavir-boosted protease inhibitor), the M184V mutation will be selected for at an early stage. M184V causes high-level resistance to lamivudine (> 300-fold reduced susceptibility). Virus with M184V replicates less well than does wild-type virus. *In vitro* data suggest that continuation of lamivudine in an antiretroviral regimen despite the development of M184V might provide residual antiretroviral activity (likely through impaired viral fitness). The clinical relevance of these findings is not established. Therefore, maintaining lamivudine therapy despite emergence of M184V mutation should be considered only when the activity of the best available NRTI backbone is significantly compromised.



Cross-resistance conferred by the M184V mutation is limited within the nucleoside/nucleotide inhibitor class of antiretroviral agents. M184V confers full cross-resistance against emtricitabine[‡]. Zidovudine and stavudine maintain their antiretroviral activity against lamivudine-resistant HIV-1. Abacavir maintains its antiretroviral activity against lamivudine-resistant HIV-1 harbouring only the M184V mutation. The M184V mutant shows a < 4-fold decrease in susceptibility to didanosine; the clinical significance of this is unknown.

Effects on electrocardiogram

No relevant effects were seen on the QTc interval, with doses 3-fold higher than the clinical dose.

Clinical efficacy and safety

Several clinical studies have confirmed the efficacy of the individual components of this fixed dose combination product. Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil were used as single entities in different combination regimens. No clinical studies have been conducted with the combination dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil.

When emtricitabine[§] and tenofovir disoproxil were combined with dolutegravir in treatment-naïve patients with HIV-1 infection in two clinical studies, the proportions of patients (ITT) with HIV-RNA < 50 copies/mL were 93% and 94% at 48 weeks.

5.2 Pharmacokinetic properties

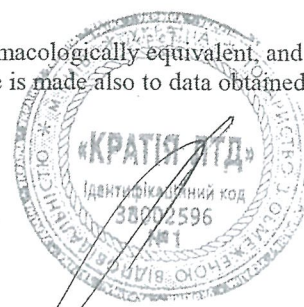
The absorption characteristics of [HA688 trade name] have been determined after administration of a single dose tablet in healthy volunteers in the fasting state as follows:

Pharmacokinetic variable	Arithmetic mean value(± standard deviation)		
	Dolutegravir	Lamivudine	Tenofovir
Maximum concentration (C _{max})	2.531± 0.532µg/mL	2.292 ± 0.787 µg/mL	0.314 ± 0.08 µg/mL
Area under the curve (AUC _{0-∞}), a measure of the extent of absorption	54.883 ± 15.004 µg.h/mL	11.501 ± 2.501 µg.h/mL	2.462 ± 0.537 µg.h/mL
Time to attain maximum concentration (t _{max})	2.77±0.94 h	1.97±0.93 h	0.95 ± 0.32 h

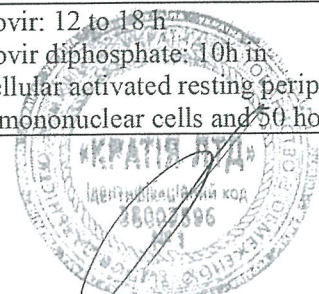
Pharmacokinetics of Dolutegravir, Lamivudine and Tenofovir disoproxil

	Dolutegravir	Lamivudine	Tenofovir disoproxil
General			
	PK similar for healthy and HIV-infected subjects. Low to moderate PK variability		Tenofovir disoproxil is a water-soluble ester prodrug, which is rapidly converted in vivo to tenofovir. Tenofovir is converted intracellularly to tenofovir monophosphate and to the active component, tenofovir diphosphate.

[§] Based on a systematic review it is suggested that emtricitabine and lamivudine are pharmacologically equivalent, and hence clinically interchangeable for therapy of HIV infection. Therefore, herein reference is made also to data obtained with emtricitabine.



Absorption						
Absolute bioavailability	Not known				NA	NA
Oral bioavailability	At least 32%				80-85%	25%
Food effect		AUC _(0-∞)	C _{max}	T _{max}	Co-administration of lamivudine with food results in a delay of T _{max} and a lower C _{max} (decreased by 47%). However, the extent (based on the AUC) of lamivudine absorbed is not influenced.	
	Low fat	33%↑	46%↑	3 hrs		Light meal
	Moderate fat:	41%↑	52%↑	4 hrs		No significant effect
	High fat:	66%↑	67%↑	5 hrs		No significant effect
	Increases may be clinically relevant in the presence of certain integrase class resistance. Therefore, it is recommended that patients infected with HIV resistant to integrase inhibitors take dolutegravir with food.					High fat:
Distribution						
Volume of distribution (mean)	17 to 20 litres				1.3 L/kg	800 ml/kg
Plasma protein binding <i>in vitro</i>	> 99%, increase in unbound fraction with low serum albumin (as in moderate hepatic impairment)				< 36% serum albumin in vitro	< 0.7 % (serum protein binding < 7.2%)
Tissue distribution	CSF: mean 18 ng/ml (comparable to unbound plasma concentration, and > IC50) Vaginal, cervical tissue, cervicovaginal fluid: 6-10% Semen: 7% Rectal tissue: 17% (each of corresponding plasma levels at steady state)					Well distributed, with highest concentrations in kidney and liver.
Metabolism						
	Hepatic metabolism: glucuronidation via UGT1A1 minor pathway CYP3A				Only minor route (< 10%)	In vitro studies have determined that neither tenofovir disoproxil nor tenofovir is a substrate for the CYP450 enzymes.
Active metabolite(s)	NA				NA	Tenofovir
Elimination						
Elimination half life	14 hrs				5-7 h 22 h for intracellular	Tenofovir: 12 to 18 h Tenofovir diphosphate: 10h in intracellular activated resting peripheral blood mononuclear cells and 50 hours in

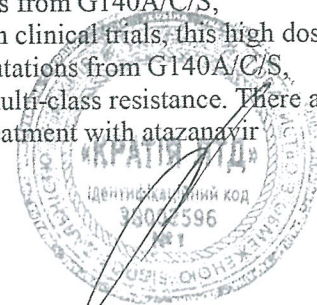


		lamivudine triphosphate	resting peripheral blood mononuclear cells.
Mean systemic clearance (Cl/F)	≈1 litre/hr	0.32 L/h/kg	0.23 L/h/kg
% of dose excreted in urine	32% in total; < 1% unchanged, 19% as ether glucuronide Other metabolites; N-dealkylation metabolite and metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon	> 70% [Predominantly cleared unchanged]	70-80% as unchanged drug
% of dose excreted in faeces	53% is excreted unchanged in the faeces		NA
Pharmacokinetic linearity	Depending on dose and formulation. For tablets: Dose-proportional increases from 25 to 50 mg	Linear pharmacokinetics	Linear pharmacokinetics (dose range 75 to 600 mg)
Drug interactions (<i>in vitro</i>)			
Transporters	No relevant inhibition of P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 or MRP4 No substrate of human OATP1B1, OATP1B3 or OCT1.	OCT (organic cationic transporters)	Substrate of hOAT1, hOAT3 and MRP4.
Metabolizing enzymes	No relevant inhibition of (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 or UGT2B7 No induction of CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4		No significant inhibition of CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, or CYP1A1/2

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

A dose-ranging trial involving dolutegravir monotherapy found rapid and dose-dependent antiviral activity, with mean decline in HIV-1 RNA of 2.5 log₁₀ at day 11 for 50-mg dose. This antiviral response was maintained for 3 to 4 days after the last dose in the 50 mg group.

Modelling of pooled data from clinical studies in integrase-inhibitor-resistant patients suggest that increasing the dose from 50 mg twice daily to 100 mg twice daily may increase the effectiveness of dolutegravir in patients with integrase-inhibitor-resistance and limited treatment options due to advanced multi-class resistance. The proportion of responders (HIV-1 RNA < 50 copies/mL) at week 24 was predicted to increase around 4–18% in the subjects with Q148 with two or more secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Although these simulated results have not been confirmed in clinical trials, this high dose may be considered in the presence of the Q148 with two or more secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I in patients with limited treatment options due to advanced multi-class resistance. There are no clinical data on the safety or efficacy of the 100 mg twice daily dose. Co-treatment with atazanavir



increases the exposure of dolutegravir markedly, and should not be used in combination with this high dose, since safety with the resulting dolutegravir exposure has not been established.

Special populations

Children

The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 up to 18 years of age) found that a dose of dolutegravir 50 mg once daily resulted in dolutegravir exposure comparable to that in adults who received a dose of 50 mg once daily. The pharmacokinetics in 11 children aged 6 to 12 years found that 25 mg once daily in patients weighing at least 20 kg and 35 mg once daily in patients weighing at least 30 kg resulted in dolutegravir exposure comparable to adults. In addition, population PK modelling and simulation analyses showed dosing on a weight-band basis (20, 25, 35, and 50 mg) in children of at least 6 years of age weighing at least 15 kg provides comparable exposure to those in adults (50 mg), with the lowest weight band of 15–20 kg corresponding to 20 mg daily.

Tenofovir exposure achieved in adolescent patients receiving oral daily doses of tenofovir disoproxil 245 mg was similar to exposures achieved in adults receiving once-daily doses of tenofovir disoproxil 245 mg.

Pharmacokinetic studies have not been performed with tenofovir disoproxil 245 mg tablets in children under 12 years or with renal impairment.

Limited data are available in adolescents receiving a daily dose of 300 mg of lamivudine. Pharmacokinetic parameters are comparable to those reported in adults.

Elderly

Population pharmacokinetic analysis of dolutegravir using data in HIV-1 infected adults showed that there was no clinically relevant effect of age on dolutegravir exposure.

Pharmacokinetic data for dolutegravir, tenofovir and lamivudine in subjects aged over 65 years are limited.

Renal impairment

Pharmacokinetic data have been obtained for dolutegravir, tenofovir and lamivudine separately.

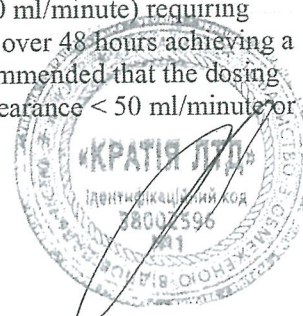
Renal clearance of unchanged active substance is a minor pathway of elimination for dolutegravir. Pharmacokinetics of dolutegravir were studied in adults with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 ml/minute) and matched healthy controls. The exposure to dolutegravir was decreased by about 40% in subjects with severe renal impairment. The mechanism for the decrease is unknown. No dosage adjustment is considered necessary for patients with renal impairment. Dolutegravir has not been studied in patients on dialysis.

Studies with lamivudine show that plasma concentrations (AUC) are increased in patients with renal dysfunction due to decreased clearance. Based on the lamivudine data, [HA688 trade name] is not recommended for patients with creatinine clearance of < 50 ml/min.

Compared with patients with normal renal function, the mean tenofovir exposure increased from 2,185 ng·hour/ml in subjects not infected by HIV or hepatitis B virus with creatinine clearance over 80 ml/minute to 3064 ng·hour/ml, 6009 ng·hour/ml and 15,985 ng·hour/ml in patients with mild, moderate and severe renal impairment respectively.

The dosing recommendations in patients with renal impairment, with increased dosing interval, are expected to result in higher peak plasma concentrations and lower C_{min} levels in patients with renal impairment compared with patients with normal renal function. The clinical implications of this are unknown.

In patients with end-stage renal disease (ESRD) (creatinine clearance less than 10 ml/minute) requiring haemodialysis, between-dialysis tenofovir concentrations substantially increased over 48 hours achieving a mean C_{max} of 1032 ng/ml and a mean AUC_{0-48hour} of 42,857 ng·hour/ml. It is recommended that the dosing interval for tenofovir disoproxil 245 mg is modified in patients with creatinine clearance < 50 ml/minute or in patients who already have ESRD and require dialysis.



The pharmacokinetics of tenofovir in non-haemodialysis patients with creatinine clearance < 10 ml/min and in patients with ESRD managed by peritoneal or other forms of dialysis have not been studied.

Hepatic impairment

Pharmacokinetic data have been obtained for dolutegravir, tenofovir and lamivudine separately. Dolutegravir is primarily metabolised and eliminated by the liver. When a single dose of dolutegravir 50 mg was given to 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and to 8 matched healthy adult controls, the total dolutegravir concentration in plasma was similar. However, there was a 1.5- to 2-fold increase in unbound dolutegravir in moderate hepatic impairment compared to healthy controls. No dosage adjustment is considered necessary for patients with mild to moderate hepatic impairment. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of dolutegravir has not been studied.

No substantial alterations in the pharmacokinetics of lamivudine and tenofovir disoproxil was observed in subjects with variable degrees of hepatic impairment.

Polymorphisms in drug metabolising enzymes

Common polymorphisms in drug metabolising enzymes have not been found to alter dolutegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a meta-analysis using pharmacogenomics, subjects with UGT1A1 genotypes had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1.

Gender

Analyses of pooled pharmacokinetic data from trials in adults revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of dolutegravir. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir, tenofovir or lamivudine would be required based on the effects of gender on PK parameters.

Race

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from trials in adults revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of dolutegravir. There is no evidence that a dose adjustment of dolutegravir, tenofovir or lamivudine would be required based on the effects of race on PK parameters.

Co-infection with hepatitis B or C

Pharmacokinetic analysis indicated that hepatitis C co-infection had no clinically relevant effect on the exposure to dolutegravir. There are limited data on subjects with hepatitis B co-infection.

5.3 Preclinical safety data

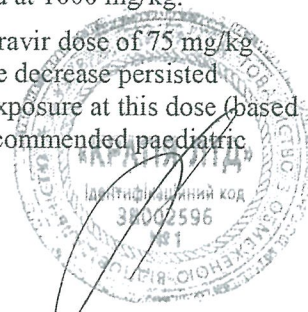
Dolutegravir

Dolutegravir was not mutagenic or clastogenic in bacteria and cultured mammalian cells, and an *in vivo* rodent micronucleus assay. Dolutegravir was not carcinogenic in long-term studies in the mouse and rat.

Dolutegravir did not affect male or female fertility in rats at doses up to 24 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC. Oral administration of dolutegravir to pregnant rats at doses up to 27 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC from days 6 to 17 of gestation did not cause maternal toxicity, developmental toxicity or teratogenicity.

Oral administration of dolutegravir to pregnant rabbits at doses up to 1000 mg/kg daily from days 6 to 18 of gestation did not elicit developmental toxicity or teratogenicity. In rabbits, maternal toxicity (decreased food consumption, reduced urine or faeces, suppressed bodyweight gain) was observed at 1000 mg/kg.

In a juvenile toxicity study in rats, there were two pre-weanling deaths at dolutegravir dose of 75 mg/kg daily. Over the pre-weaning period, mean bodyweight gain was decreased and the decrease persisted throughout the study for females during the post-weaning period. The systemic exposure at this dose (based on AUC) to dolutegravir was about 17 to 20-fold higher than in humans at the recommended paediatric



exposure. No new target organs were identified in juveniles compared to adults. In the rat prenatal and postnatal development study, bodyweight decreased in the developing offspring during lactation at a maternally toxic dose (about 27 times human exposure at the maximum recommended dose).

The primary effect of high doses of dolutegravir and prolonged daily treatment (up to 26 weeks in rats and up to 38 weeks in monkeys) was gastrointestinal intolerance or irritation in rats and monkeys at doses that produce systemic exposures about 21 and 0.82 times the 50 mg twice daily human clinical exposure based on AUC, respectively. Because gastrointestinal intolerance is considered to be due to local effects of the active substance, comparison based on bodyweight or on body surface area is appropriate for this toxicity. Gastrointestinal intolerance in monkeys occurred at 15 times the human mg/kg equivalent dose (based on a 50-kg human), and 5 times the human mg/m² equivalent dose for a clinical dose of 50 mg twice daily.

Tenofovir

Preclinical studies in rats, dogs and monkeys revealed target-organ effects on gastrointestinal tract, kidney, bone and a decrease in serum phosphate concentration. Bone toxicity was diagnosed as osteomalacia (monkeys) and reduced bone mineral density (rats and dogs). Findings in the rat and monkey studies indicated that there was a substance-related decrease in intestinal absorption of phosphate with potential secondary reduction in bone mineral density. However, no conclusion could be drawn on the mechanism(s) underlying these toxicities.

Reproductive studies were conducted in rats and rabbits. There were no effects on mating or fertility parameters or on any pregnancy or fetal parameter. There were no gross fetal alterations of soft or skeletal tissues. Tenofovir disoproxil reduced the viability index and weight of pups in peri-post-natal toxicity studies.

Genotoxicity studies have shown that tenofovir disoproxil was negative in the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay but was positive for inducing forward mutations in the *in vitro* L5178Y mouse lymphoma cell assay in the presence or absence of S9 metabolic activation. Tenofovir disoproxil was positive in the Ames test (strain TA 1535) in two out of three studies, once in the presence of S9 mix (6.2- to 6.8-fold increase) and once without S9 mix. Tenofovir disoproxil was also weakly positive in an *in vivo/in vitro* unscheduled DNA synthesis test in primary rat hepatocytes.

Tenofovir disoproxil did not show any carcinogenic potential in a long-term oral carcinogenicity study in rats. A long-term oral carcinogenicity study in mice showed a low incidence of duodenal tumours, considered likely related to high local concentration of tenofovir disoproxil in the gastrointestinal tract at a dose of 600 mg/kg/day. While the mechanism of tumour formation is uncertain, the findings are unlikely to be of relevance to humans.

Lamivudine

Administration of lamivudine in animal toxicity studies at high doses was not associated with any major organ toxicity.

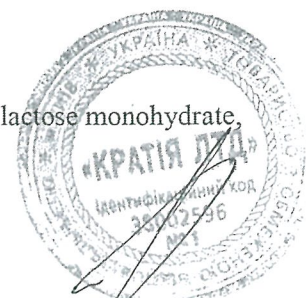
Lamivudine was not mutagenic in bacterial tests, but showed activity in an *in vitro* cytogenetic assay and the mouse lymphoma assay. Lamivudine was not genotoxic *in vitro* at doses that gave plasma concentrations around 40–50 times higher than the expected clinical plasma levels. As the *in vitro* mutagenic activity of lamivudine could not be confirmed *in vivo*, it is concluded that lamivudine should not represent a genotoxic hazard to patients undergoing treatment.

The results of long-term carcinogenicity studies in rats and mice did not show any carcinogenic potential relevant for humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Core tablet: Mannitol, microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate, povidone, lactose monohydrate.



Dolutegravir/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate
50mg/300mg/300mg Tablets
(Mylan Laboratories Limited), HA688

WHOPAR Part 4

July 2019

Section 6 updated : April 2020

croscarmellose sodium and magnesium stearate.

Film coat: Polyvinyl alcohol, titanium dioxide, macrogol/polyethylene glycol and talc.

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf life

36 months

6.4. Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original container. Discard 90 days after first opening.

6.5. Nature and contents of container

Round, blue, opaque HDPE bottle, closed with blue opaque polypropylene cap along with desiccant. Each bottle contains 30, 90 or 180 tablets.

7. SUPPLIER

Mylan Laboratories Limited
Plot No.564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills
Hyderabad – 500096
Telangana
India
Email:Imtiyaz.Basade@mylan.in

8. WHO REFERENCE NUMBER (WHO Prequalification Programme)

HA688

9. DATE OF PREQUALIFICATION

December 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

July 2019

Section 6 was updated in April 2020

References

Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV. Interim guidance. World Health Organization 2018, available at <https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/>

EU Summary of product characteristics for Tivicay, available at https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tivicay-epar-product-information_en.pdf

EU Summary of product characteristics for Epivir, available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/epivir-epar-product-information_en.pdf

EU Summary of product characteristics Viread, available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viread-epar-product-information_en.pdf

Further references relevant to sections of the SmPC include:



Dolutegravir/Lamivudine/Tenofovir disoproxil fumarate
50mg/300mg/300mg Tablets
(Mylan Laboratories Limited), HA688

WHOPAR Part 4

July 2019

Section 6 updated : April 2020

Section 4.5

University of Liverpool, HIV Drug interactions, available at: <http://www.hiv-druginteractions.org>

Section 4.6

Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, et al. Dolutegravir in breast milk and maternal and infant plasma during breastfeeding. AIDS. 2016;30 (17):2731-2733.

Section 5.1

Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet. 2019;393(10167):143-155.

All weblinks last accessed on July 2019

Detailed information on this medicine is available on the World Health Organization (WHO) web site:
<https://extranet.who.int/prequal/>.

