

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
№ _____ від _____ р.

Долутегравір, таблетки по 50 мг
(Mylan Labs Ltd), HA678

WHOPAR, частина 4

Травень 2019
Розділ 6 оновлений: квітень 2020

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ, РЕКОМЕНДОВАНА ВООЗ-ПК

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

Долутегравір (натрію), таблетки по 50 мг¹

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить долутегравіру натрію еквівалентно долутегравіру 50 мг.
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить маніту 145,4 мг і натрію 5,2 мг (0,2 ммоль).
Повний перелік допоміжних речовин наведений у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Рожева, кругла, двоопукла таблетка, вкрита плівковою оболонкою, зі скошеними краями, з відбитком M на одному боці таблетки та DT5 на іншому боці.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтичні показання

Долутегравір (натрію) у формі таблеток по 50 мг показаний у комбінації з іншими антиретровірусними лікарськими засобами для лікування дорослих та підлітків із масою тіла щонайменше 40 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

Долутегравір (натрію) у формі таблеток по 50 мг повинен призначати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Дозування

Дорослі

Доза долутегравіру для дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, без резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази становить 50 мг (одна таблетка) один раз на добу.

Доза має становити 50 мг двічі на добу, якщо:

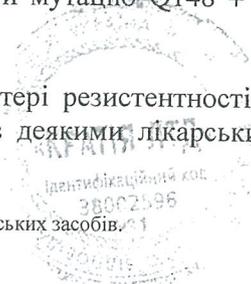
- долутегравір застосовують одночасно з такими лікарськими засобами, як ефавіренц, невірапін, типранавір/ритонавір або рифампіцин (див. розділ 4.5);
- пацієнти, інфіковані ВІЛ-1, мають резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази (документально підтверджену або підозрювану).

Коли доступне тестування генотипу ВІЛ-1 та для пацієнтів з обмеженим вибором варіантів лікування (менше двох активних антиретровірусних лікарських засобів) через значну резистентність до препаратів різних класів можна розглянути збільшення дози долутегравіру. Така резистентність може включати мутацію Q148 + \geq 2 вторинні мутації G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Рішення про застосування долутегравіру таким пацієнтам має ґрунтуватися на характері резистентності до інгібіторів інтегрази. Цим пацієнтам долутегравір не слід застосовувати одночасно з деякими лікарськими

¹ Торгові найменування не проходять прекваліфікацію ВООЗ. Це компетенція національних агентств із регулювання лікарських засобів.

Авθενічність перепарату засвідчено
Директор ТОВ «Крайс Лабс»
Буряєва І.Ю. 05.05.2020



засобами (наприклад, ефавіренц, невірапін, типранавір/ритонавір або рифампіцин); див. розділ 4.5.

Підлітки з масою тіла щонайменше 40 кг

Доза долутеґравіру для підлітків із масою тіла щонайменше 40 кг, інфікованих ВІЛ-1, без резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази становить 50 мг (одна таблетка) один раз на добу. Інформація про застосування долутеґравіру підліткам, інфікованим ВІЛ-1, із резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази, є недостатньою.

Діти

Доза долутеґравіру для дітей віком понад 6 років залежить від маси тіла дитини (приблизно 1 мг/кг). Однак для дітей з масою тіла менше 40 кг потрібні інші препарати, що містять меншу кількість долутеґравіру. Інформація про застосування долутеґравіру дітям віком до 6 років є недостатньою.

Пацієнти літнього віку

Інформація про застосування долутеґравіру пацієнтам віком 65 років і старше є недостатньою. Відсутні докази того, що пацієнтам літнього віку потрібно застосовувати іншу дозу, ніж дорослим пацієнтам молодшого віку (див. розділ 5.2).

Порушення функції нирок

Пацієнтам із порушенням функції нирок корекція дози не потрібна. Застосування долутеґравіру пацієнтам, які перебувають на діалізі, не вивчалось, але очікується, що доза для цих пацієнтів не буде відрізнятися.

Порушення функції печінки

Немає потреби у корекції дозування для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції печінки (клас А або В за шкалою Чайлда — П'ю). Дані щодо пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки (клас С за шкалою Чайлда — П'ю) відсутні; тому таким пацієнтам долутеґравір слід застосовувати з обережністю.

Пропуск дози

Якщо пацієнт пропустив дозу долутеґравіру, йому слід прийняти пропущену дозу якомога швидше за умови, що до прийому наступної дози залишається не менше 4 годин. Якщо наступну дозу необхідно приймати впродовж 4 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу, а повернутися до звичайного режиму дозування.

Спосіб застосування

Застосовувати перорально.

Долутеґравір можна приймати незалежно від вживання їжі. Якщо є резистентність ВІЛ-1 до препаратів класу інгібіторів інтегрази, долутеґравір бажано застосовувати під час вживання їжі, щоб збільшити його всмоктування (особливо пацієнтам із мутаціями Q148).

4.3 Протипоказання

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

4.4 Спеціальні застереження та запобіжні заходи при застосуванні

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 вірусів відповідно до національних керівництв та інших нормативів.

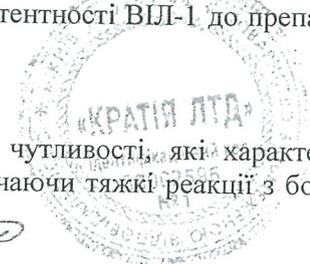
Резистентність ВІЛ-1 до препаратів класу інгібіторів інтегрази

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.

Автоматично отримано переклад з англійської мови
Директор ТОВ «Кратіа ЛТД»
Бурцева Т.Ю. 05.05.2020



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 білірубину. 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), 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. Особлива обережність необхідна на початку та під час продовження ефективної терапії гепатиту В (відповідно до керівництв із лікування), якщо у пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В розпочинається терапія на основі долутеґравіру.

Опортуністичні інфекції

Пацієнтів слід попереджати, що антиретровірусні препарати не виліковують ВІЛ-інфекцію, та про те, що у них можуть виникати опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції.

Остеонекроз

Про випадки остеонекрозу повідомлялося зокрема у пацієнтів із прогресуючим захворюванням ВІЛ 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.

Допоміжні речовини

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить маніт, що може чинити легку проносну дію. Кожна таблетка також містить 5,2 мг (0,2 ммоль) натрію, що становить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, тобто препарат практично не містить натрію.

Важливо враховувати вміст допоміжних речовин в усіх лікарських засобах, які приймає пацієнт.

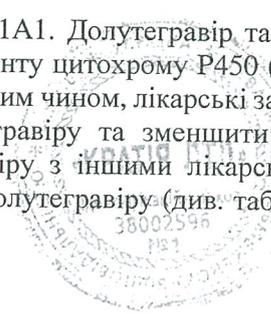
4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив інших лікарських засобів на долутеґравір

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, етраверин (без підсилення інгібіторами протеази), типранавір/ритонавір, рифампіцин, звіробій 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 P450 (CYP) 3A4, P-глікопротеїну (P-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).

Свідомість переєдроду засвідчено
Директор ДВН Країна мед Сербинка 4319
Бурцова І.Ю. 05.05.2020



Вплив долутеґравіру на інші лікарські засоби

Долутеґравір може підвищувати концентрацію метформіну.

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 P-gp (див. розділ 5.2).

In vitro долутеґравір пригнічує нирковий білок-транспортер органічних катіонів 2 (OCT2) та білок-транспортер екструзії препаратів і токсинів (MATE) 1. У пацієнтів спостерігалось зниження кліренсу креатиніну на 10–14 % (секреторна фракція залежить від транспортерів OCT2 та MATE-1). Долутеґравір може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, виведення яких залежить від OCT2 або MATE-1 (наприклад, дофетилід, метформін) (див. таблицю нижче).

In vitro долутеґравір пригнічує ниркові транспортери захоплення субстратів, транспортери органічних аніонів OAT1 та OAT3. Однак, з огляду на недостатній вплив *in vivo* на фармакокінетику субстрату OAT тенофовіру, пригнічення OAT1 малоімовірне. Пригнічення OAT3 *in vivo* не досліджували. Долутеґравір може збільшувати плазмові концентрації лікарських засобів, виведення яких залежить від OAT3.

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

Таблиця взаємодії

Взаємодії між долутеґравіром та одночасно застосовуваними лікарськими засобами перелічені у таблиці нижче (підвищення позначається символом «↑», зниження — «↓», відсутність змін — «↔», площа під кривою «концентрація-час» — «AUC», максимальна зареєстрована концентрація — «С_{max}», концентрація в кінці періоду дозування — «С_t»).

Взаємодія з лікарськими засобами

Лікарські засоби згідно з терапевтичним призначенням	Взаємодія, середнє геометричне значення змін	Рекомендації щодо одночасного застосування
Протимікробні препарати		
Антиретровірусні препарати		
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</i>		
Етравірін без підсилення інгібіторами протеази	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 71 %; C _{max} ↓ 52 %; t _{1/2} ↓ 88 % Етравірін ↔ (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Етравірін знижує концентрацію долутеґравіру в плазмі крові. Рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні з етравірином без підсилення інгібіторами протеази. 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 ↔ AUC ↑ 11 %; C _{max} ↑ 7 %; t _{1/2} ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Немає потреби у коригуванні дози.

Автентичність перекладу засвідчено
Директор ТОВ «КРАТІЯ ЛТД»
Бурсева І.Ю. 05.05.2020

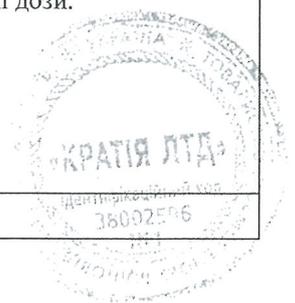


Дарунавір (DRV)/ритонавір (RTV) + егравірін	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 25 %; C _{max} ↓ 12 %; C _{tr} ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Немає потреби у коригуванні дози.
Ефавіренц	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 57 %; C _{max} ↓ 39 %; C _{tr} ↓ 75 % Ефавіренц ↔ (історичний контроль) (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні з ефавіренцом. 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 ефавіренц.
Невірапін	Долутеґравір ↓ (не досліджували, очікується аналогічне зменшення експозиції, що спостерігається при застосуванні з ефавіренцом, через індукцію)	Рекомендована 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 ↔ AUC ↑ 12 %; C _{max} ↑ 13 %; C _{tr} ↑ 22 % Рилпівірін ↔	Немає потреби у коригуванні дози.
<i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</i>		
Тенофовіру дизопроксил	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 1 %; C _{max} ↓ 3 %; C _{tr} ↓ 8 % Тенофовір ↔	Немає потреби у коригуванні дози.
<i>Інгібітори протеази</i>		
Атазанавір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 91 %; C _{max} ↑ 50 %; C _{tr} ↑ 180 % Атазанавір ↔ (історичний контроль) (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	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 62 %; C _{max} ↑ 34 %; C _{tr} ↑ 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.

Автентичність перекладу засвідчено
Директор ДВч Країна 170
Гурчєва І.Ю. 15.05.2020



Типранавір/ритонавір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 59 %; C _{max} ↓ 47 %; C _{tr} ↓ 76 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована 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 ↓ AUC ↓ 35 %; C _{max} ↓ 24 %; C _{tr} ↓ 49 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	За відсутності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази немає потреби у коригуванні дози. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно розглядати питання про альтернативні комбінації, які не включають фосампренавір/ритонавір.
Дарунавір/ритонавір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 22 %; C _{max} ↓ 11 %; C _{24год} ↓ 38 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає потреби у коригуванні дози.
Лопінавір/ритонавір	Долутеґравір ↔ AUC ↓ 4 %; C _{max} ↔ 0 %; C _{24год} ↓ 6 %	Немає потреби у коригуванні дози.
Противірусні препарати проти гепатиту С		
Боцепревір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 7 %; C _{max} ↑ 5 %; C _{tr} ↑ 8 % Боцепревір ↔ (історичний контроль)	Немає потреби у коригуванні дози.
Даклатасвір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 33 %; C _{max} ↑ 29 %; C _{tr} ↑ 45 % Даклатасвір ↔	Немає потреби у коригуванні дози.
Елбасвір/гразопревір Глекапревір/пібрентасвір Ледіпасвір/софосбувір Омбітасвір/паритапревір Омбітасвір/паритапревір/ дасабувір Симепревір Софосбувір Софосбувір/велпатасвір Софосбувір/велпатасвір/ оксилапревір	Долутеґравір ↔ (не досліджували)	Немає потреби у коригуванні дози.
Телапревір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 25 %; C _{max} ↑ 19 %; C _{tr} ↑ 37 % Телапревір ↔ (історичний контроль) (пригнічення ферменту CYP3A)	Немає потреби у коригуванні дози.
Антибіотики		



Автентичність перекладу засвідчено
Директор ТОВ «Кратія ЛТД»
Бурцев С.Ю. 05.05.2020

Рифампіцин	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 54%; C_{min} ↓ 43%; C_{tr} ↓ 72% (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована 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 ↔ AUC ↓ 5 %; C_{max} ↑ 16 %; C_{tr} ↓ 30 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає потреби у коригуванні дози.
Противірибкові препарати		
Флуконазол Ітраконазол Кетоконазол Посаконазол Вориконазол	Долутеґравір ↔ (не досліджували)	Немає потреби у коригуванні дози. На основі даних про інші інгібітори CYP3A4, суттєве підвищення не очікується.
Противілептичні препарати		
Карбамазепін	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 49 %; C_{max} ↓ 33 %; C_{tr} ↓ 73 %	Рекомендована доза долутеґравіру 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 Фенітоїн Фенобарбітал	Долутеґравір ↓ (не досліджували, очікується зниження через стимуляцію ферментів UGT1A1 та CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до того, що спостерігали при застосуванні з карбамазепіном)	Рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг 2 рази на добу при одночасному застосуванні із цими індукторами ферментів. 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 ці індуктори ферментів.
Противіаритмічні препарати		
Дофетилід	Дофетилід ↑ (не досліджували, потенційне підвищення через пригнічення транспортера OCT2)	Одночасне застосування долутеґравіру та дофетиліду протипоказане через потенційну загрозу для життя токсичну дію високої концентрації дофетиліду.
Антациди та харчові добавки		
Антациди, які містять магній/алюміній	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 74 %; C_{max} ↓ 72 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Антациди, які містять магній/алюміній, слід приймати окремо від долутеґравіру (щонайменше через 2 години після або за 6 годин до його прийому).

*Відсутність перекладу засвідчено
Директор ДДВ «Кратіа ЛТД»
Бурцев С. Ю. 05.05.2020*

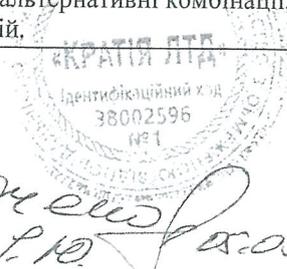


Харчові добавки з кальцієм	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 39 %; Cmax ↓ 37 %; C24год ↓ 39 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Харчові добавки з кальцієм, залізом або полівітаміни слід приймати окремо від долутеґравіру (щонайменше через 2 години після або за 6 годин до його прийому).
Харчові добавки із залізом	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 54 %; Cmax ↓ 57 %; C24год ↓ 56 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	
Полівітаміни	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 33 %; Cmax ↓ 35 % C24год ↓ 32 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	
Протидіабетичні препарати		
Метформін	При одночасному застосуванні з долутеґравіром 50 мг 1 раз на добу: Метформін ↑ AUC ↑ 79 %; Cmax ↑ 66 % При одночасному застосуванні з долутеґравіром 50 мг 2 рази на добу: Метформін ↑ AUC ↑ 145 %; Cmax ↑ 111 %	Слід розглянути корекцію дози метформіну на початку та при завершенні одночасного застосування долутеґравіру з метформіном для підтримання глікемічного контролю. Для пацієнтів із помірним порушенням функції нирок слід розглянути корекцію дози метформіну при одночасному застосуванні з долутеґравіром через підвищений ризик лактатацидозу при підвищенні концентрації метформіну у пацієнтів із помірним порушенням функції нирок.
Контрацептиви		
Етинілестрадіол та норелгестромін	Долутеґравір ↔ Етинілестрадіол ↔ AUC ↑ 3 %; Cmax ↓ 1 % Норелгестромін ↔ AUC ↓ 2 %; Cmax ↓ 11 %	Долутеґравір не чинить фармакодинамічного впливу на лютеїнізуючий гормон, фолікулостимулюючий гормон та прогестерон. Немає потреби у коригуванні дози пероральних контрацептивів при їх одночасному застосуванні з долутеґравіром.
Кортикостероїди		
Преднізон	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 11 %; Cmax ↑ 6 %; Cτ ↑ 17 %	Немає потреби у коригуванні дози.
Зловживання препаратами		
Метадон	Долутеґравір ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2 %; Cmax ↔ 0 %; Cτ ↓ 1 %	Немає потреби у коригуванні дози.
Рослинні препарати		
Звіробій	Долутеґравір ↓ (не досліджували, очікується зниження через стимуляцію ферментів UGT1A1 та CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до того, що спостерігали при застосуванні з карбамазепіном)	Рекомендована 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

Дані досліджень на тваринах та досліджень за участю людей

автентичності та референсності за свідченням
Директор ДВН «Кратія ЛТД» Бурчєва І.Ю.



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).

Попередні дані обсерваційного дослідження в Ботсвані 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 %). Однак огляд повніших даних дослідження разом із даними інших країн, моделюванням ризиків на рівні популяції та перевагами застосування долутеґравіру жінкам дітородного віку вказують на те, що ризик розвитку дефектів нервової трубки менший, ніж повідомлялося спочатку, зважений розрахунковий ризик дорівнює 0,36 % (95 % ДІ 0,01–0,62). Хоча ризик розвитку дефектів нервової трубки є статистично вищим, ніж показник у інших антиретровірусних препаратів та фоновий показник, абсолютний ризик залишається дуже низьким. Для точнішого підтвердження або спростування сигналу щодо дефектів нервової трубки необхідно продовжувати спостереження, і для вирішення даного питання наразі проводяться кілька досліджень. Слід зазначити, що Ботсвана не має національної програми збагачення харчових продуктів фолієвою кислотою і що більшість повідомлень про дефекти нервової трубки надходять з країн, де такі програми впроваджені, що значно знижує поширеність дефектів нервової трубки у загальній популяції.

Дефекти нервової трубки виникають протягом перших 4 тижнів розвитку плода (після цього нервові трубки закриваються). Отримані дані свідчать про те, що будь-який підвищений ризик буде скоріше пов'язаний з експозицією долутеґравіру в період периконцепції, ніж протягом пізніших періодів вагітності.

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

Для кращого розуміння можливого ризику наразі тривають активні дослідження та спостереження за іншими вагітними жінками з експозицією долутеґравіру на момент зачаття.

Жінки репродуктивного віку

Незважаючи на те, що абсолютний ризик є низьким, ризик розвитку дефектів нервової трубки у жінок, які отримували долутеґравір у період периконцепції, може бути збільшеним приблизно втричі порівняно з жінками, які отримували інші препарати для лікування ВІЛ, включаючи ефавіренц. Жінкам слід надати інформацію про переваги та ризики, щоб вони могли зробити обґрунтований вибір щодо застосування долутеґравіру чи іншої антиретровірусної терапії. Переважні альтернативні варіанти можуть відрізнятися залежно від індивідуальної оцінки співвідношення переваг та ризиків, а також місцевих обставин.

Якщо це можливо, жінкам дітородного віку слід пройти тестування на вагітність до початку застосування долутеґравіру.

Вагітність

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.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується долутеґравір у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах продемонстрували, що долутеґравір екскретується в молоко. У лактуючих самок шурів, які отримували одноразову пероральну дозу 50 мг/кг на 10-й день після народження потомства, долутеґравір виявляли у молоці у концентраціях, які зазвичай були вищими, ніж у крові.

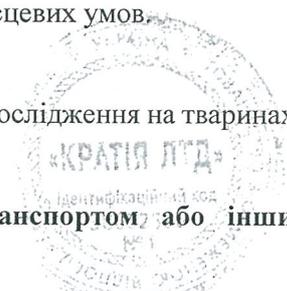
Перш ніж консультувати пацієнтку з цього питання, слід ознайомитись з рекомендаціями щодо ВІЛ та годування груддю (наприклад, оприлюдненими ВООЗ). Бажані варіанти можуть залежати від місцевих умов.

Фертильність

Дані про вплив долутеґравіру на репродуктивну функцію чоловіків і жінок відсутні. Дослідження на тваринах не продемонстрували впливу долутеґравіру на репродуктивну функцію самців і самок.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами
Директор ТОВ «Кратія ЛТД»
Варшавський Ю. Ю. 05.05.2020



Пацієнтів слід інформувати, що під час лікування долутеґравіром повідомляли про випадки запаморочення. Слід пам'ятати про клінічний статус пацієнта та профіль побічних реакцій 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 %).

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

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

Розлади з боку травної системи

Дуже часто нудота, діарея
Часто блювання, метеоризм, біль у верхній частині живота, біль у животі, відчуття дискомфорту в животі

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів

Нечасто гепатит

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Часто висипання, свербіж

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

Нечасто артралгія, міалгія

Загальні розлади

Часто втомлюваність

Відхилення від норми, виявлені у результаті лабораторних досліджень

Часто підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та креатинкінази

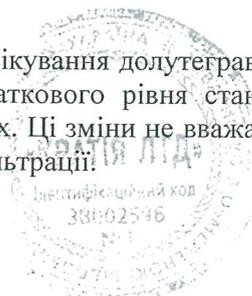
Опис окремих побічних реакцій

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.

Коінфекція вірусу гепатиту В або С

Автоматично відсутній розділ з посвідчення
Директор ДОН Країне МД
БЧР чева С.Ю. 05.05.2020



У клінічних дослідженнях профіль побічних реакцій у пацієнтів з коінфекцією вірусу гепатиту В, С або В + С був аналогічний профілю у пацієнтів без гепатиту, за умови, що вихідні показники функцій 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 вищими. 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.

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).

Діти

Обмежені дані, наявні для дітей і підлітків (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.

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

Досвід передозування долутеґравіру обмежений. Введення разових доз до 250 мг здоровим добровольцям не призводило до специфічних симптомів або ознак, крім тих, що перераховані як побічні реакції.

Специфічне лікування передозування долутеґравіру відсутнє. У разі передозування пацієнту слід призначити підтримувальну терапію з відповідним контролем, якщо необхідно, з урахуванням рекомендацій національного токсикологічного центру, за наявності. Оскільки долутеґравір значною мірою зв'язується з білками плазми крові, малоймовірно, що він буде суттєво видалятися при діалізі.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинаміка

Фармакотерапевтична група

Противірусні засоби для системного застосування, інші противірусні засоби. Код АТХ: J05AX12

Механізм дії

Долутеґравір пригнічує ВІЛ-інтегразу, зв'язуючись з активним центром ферменту інтеграза та блокуючи етап переносу ланки процесу інтеграції ретровірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), який є основним для циклу реплікації ВІЛ.

Фармакодинаміка

Противірусна активність у культурі клітин

IC₅₀ (половина максимальної інгібуючої концентрації) для долутеґравіру щодо різних лабораторних штамів із використанням мононуклеарних клітин периферичної крові (МКПК) становила 0,5 нмоль, та була у діапазоні 0,7–2 нмоль при використанні клітин MT-4. Подібні значення IC₅₀ були отримані для клінічних штамів без жодних суттєвих відмінностей між підтипами; на панелі 24 штамів ВІЛ-1 клад (генетичних підтипів) А, В, С, D, E, F та G і групи О середнє значення IC₅₀ становило 0,2 нмоль (діапазон 0,02–2,14 нмоль). Середнє значення IC₅₀ для 3 штамів ВІЛ-2 становило 0,18 нмоль (діапазон 0,09–0,61 нмоль).

Противірусна активність у комбінації з іншими противірусними препаратами

Не відмічалось антагоністичного ефекту *in vitro* при застосуванні долутеґравіру з іншими досліджуваними антиретровірусними препаратами: ставудин, абакавір, ефавіренц, невірапін, лопінавір, ампренавір, енфувірид,

Автоматичність передачі засвідчено
Директор ДВА «Кратія ПТД»
Бурцева С.Ю. 05.05.2020



маравірок та ралтеґравір. Крім того, не спостерігалось антагоністичного ефекту для долутеґравіру та адефовіру, а рибавірин не чинив видимого впливу на активність долутеґравіру.

Резистентність *in vitro*

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 В, С і А/Г була відмічена заміна інтеґрази R263K та G118R (у С та А/Г) у двох пацієнтів, які раніше отримували антиретровірусну терапію та не отримували інгібітори інтеґрази, із підтипами В та С, 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 ІІІ.

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 інтеґрази (для ралтеґравіру/елвітеґравіру), додавалися до цих первинних мутацій в експерименті із 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 з 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 порогове 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 ізолятів у пацієнтів, які раніше отримували ралтеґравір, долутеґравір мав показник FC ≤ 10 у 94 % із 705 клінічних штамів.

Резистентність *in vivo*

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

У пацієнтів із попереднім неефективним лікуванням, але які раніше не отримували препарати класу інгібіторів інтеґрази, заміни інгібітору інтеґрази 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 інтеґрази R263K із максимальним показником FC 1,93, у одного — поліморфна заміна інтеґрази V151V/I із максимальним показником FC 0,92 та ще у одного пацієнта — попередньо існуючі мутації інтеґрази, причому вважалось, що він раніше вже отримував інгібітори інтеґрази або був інфікований вірусом, резистентним до інгібіторів інтеґрази. Мутація R263K також була виділена *in vitro* (див. вище).

За наявності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтеґрази 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), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) та E157E/Q (n = 1). Резистентність до інгібіторів інтеґрази, 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, спостерігались у 30 пацієнтів із первинною генотипічною резистентністю до інгібіторів інтеґрази, виявленою при скринінгу, які отримували долутеґравір (плюс оптимізована фонові терапія), що відповідало таким спостереженням.

Вплив на електрокардіограму

Автоматичність афектації за віднесено
Директор Д.В. Кратіє ЛТД
Бурцева Л.Ю. 05.05.2020



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

Клінічні ефективність та безпека

Пацієнти, які раніше не отримували лікування

Ефективність долутеґравіру базується на аналізі даних, отриманих протягом 96 тижнів у двох рандомізованих міжнародних подвійно сліпих активно контрольованих дослідженнях. Це підтверджується даними з 96-тижневого відкритого рандомізованого активно контрольованого дослідження та додатковими даними з відкритої фази одного дослідження до 144 тижнів. Протягом усього лікування в цих дослідженнях у групах лікування долутеґравіром не було відмічено жодного випадку первинної резистентності, що виникла протягом лікування, до препаратів класу інгібіторів інтегрази або НІЗТ.

У дорослих пацієнтів без попереднього лікування ВІЛ-інфекції, які отримували долутеґравір 50 мг один раз на добу плюс абакавір/ламівудин або тенофовіру дизопроксил/емтрицитабін, вірусне навантаження (РНК ВІЛ-1) зменшувалося до менш ніж 50 копій/мл у 80 % пацієнтів після 96 тижнів лікування і становило 71 % в одному дослідженні через 144 тижні. Пригнічення вірусів було таким же або більшим, ніж у групах порівняння.

Пацієнти, які раніше отримували лікування за схемами, що не включали препарати класу інгібіторів інтегрази
В одному дослідженні взяли участь 719 дорослих пацієнтів з ВІЛ-1, які раніше отримували антиретровірусну терапію. Пацієнти отримували або долутеґравір у дозі 50 мг 1 раз на добу, або ралтеґравір у дозі 400 мг 2 рази на добу з фоновим режимом, обраним дослідником, що міг включати до 2 антиретровірусних препаратів. Через 48 тижнів вірусне навантаження було знижено до менш ніж 50 копій/мл у 71 % пацієнтів, які отримували комбінацію, що містить долутеґравір, порівняно з 64 % пацієнтів, які отримували комбінацію, що містить ралтеґравір.

Пацієнти з попереднім неефективним лікуванням інгібітором інтегрази (та з резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази)

В одному дослідженні брали участь 183 дорослих пацієнти з ВІЛ-1 після неефективного попереднього антиретровірусного лікування, у яких збудник інфекції набув резистентності проти ралтеґравіру, або елвітеґравіру, або обох цих препаратів. Після 48 тижнів лікування долутеґравіром по 50 мг двічі на добу та оптимізованої фонові терапії вірусне навантаження становило менше 50 копій/мл у 63 % пацієнтів. Ефективність була нижчою у пацієнтів з мутацією Q148, особливо коли вона супроводжувалася двома або більше вторинними мутаціями.

В іншому дослідженні взяли участь 30 дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, з первинною генотипічною резистентністю до інгібіторів інтегрази. Пацієнти отримували або долутеґравір по 50 мг двічі на добу, або плацебо з поточним неефективним режимом протягом 7 днів. Аналіз первинного кінцевого результату на 8-й день продемонстрував, що долутеґравір у дозі 50 мг двічі на добу був ефективнішим за плацебо, зі скоригованою середньою різницею лікування щодо зміни РНК ВІЛ-1 в плазмі крові від вихідного рівня на рівні 1,2 log₁₀ копій/мл. Після подальшого застосування всім пацієнтам долутеґравіру у дозі 50 мг двічі на добу і оптимізованої фонові терапії у 40 % пацієнтів на 48-му тижні спостерігався показник менше 50 копій/мл.

Діти

У дослідженні за участю дітей і підлітків віком до 18 років вивчали фармакокінетику, переносимість і ефективність долутеґравіру в дозі приблизно 1 мг/кг на добу в комбінації з іншими антиретровірусними препаратами. Пацієнти були розділені на дві когорти, кожна з яких складалася з 23 пацієнтів; у першу когорту увійшли підлітки віком від 12 до 18 років, а в другу — пацієнти віком від 6 до 12 років. Вірусне навантаження через 24 тижні становило менше 50 копій/мл у 70 % пацієнтів у першій когорті та у 61 % у другій когорті.

5.2 Фармакокінетика

Характеристики всмоктування долутеґравіру (натрію) в формі таблеток по 50 мг визначалися у здорових добровольців наступним чином:

Характеристика	Середнє арифметичне ± стандартне відхилення (Середнє геометричне значення)
Максимальна концентрація (C _{max})	2,32 ± 0,65 мкг/мл (2,23)
Площа під кривою (AUC _{0-∞}), визначення ступеня всмоктування	45,7 ± 15,4 мкг·год/мл

Ефективність препарату перевірена
Директор ДВ ч Країне LTD Бурцева І.Ю. 05.06.2020

Час досягнення максимальної концентрації (T _{max})	(42,8) 2,50 ± 1,51 год
--	---------------------------

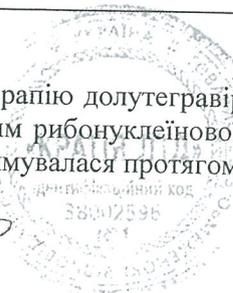
Фармакокінетика долутеґравіру

Долутеґравір																	
Загальні дані	ФК є аналогічною у здорових добровольців та ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Низька або помірна варіабельність ФК																
Всмоктування																	
Абсолютна біодоступність	Невідомо																
Пероральна біодоступність	Щонайменше 32 %																
Вплив прийому їжі																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AUC(0-∞)</th> <th>C_{max}</th> <th>T_{max}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Низький вміст жирів</td> <td>33 %↑</td> <td>46 %↑</td> <td>3 год</td> </tr> <tr> <td>Помірний вміст жирів:</td> <td>41 %↑</td> <td>52 %↑</td> <td>4 год</td> </tr> <tr> <td>Високий вміст жирів:</td> <td>66 %↑</td> <td>67 %↑</td> <td>5 год</td> </tr> </tbody> </table> <p>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.</p>		AUC(0-∞)	C _{max}	T _{max}	Низький вміст жирів	33 %↑	46 %↑	3 год	Помірний вміст жирів:	41 %↑	52 %↑	4 год	Високий вміст жирів:	66 %↑	67 %↑	5 год
	AUC(0-∞)	C _{max}	T _{max}														
Низький вміст жирів	33 %↑	46 %↑	3 год														
Помірний вміст жирів:	41 %↑	52 %↑	4 год														
Високий вміст жирів:	66 %↑	67 %↑	5 год														
Розподіл																	
Об'єм розподілу (середнє значення)	Від 17 до 20 л																
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)																
Розподіл в тканинах	СМР: середнє значення 18 нг/мл (є порівняним з концентрацією незв'язаної фракції в плазмі і > IC ₅₀) Вагінальні, цервікальні структури, цервіковагінальна рідина: 6–10 % Сперма: 7 % Ректальні структури: 17 % (по відношенню до відповідних рівнів в плазмі крові в рівноважному стані)																
Метаболізм																	
	Печінковий метаболізм: глюкуронізація шляхом UGT1A1																
	другорядний шлях CYP3A																
Активний(і) метаболіт(и)	Н/З																
Виведення																	
Період напіввиведення	14 год																
Середній системний кліренс (Cl/F)	≈ 1 л/год																
% дози, що виводиться із сечею	Усього 32 %; < 1 % у незмінену вигляді, 19 % у вигляді ефіру глюкуроніду Інші метаболіти; N-деалкілований метаболіт і метаболіт, що утворюється при окисленні в позиції бензилового вуглецю																
% дози, що виводиться з калом	53 % виводиться в незмінену вигляді з калом																
Лінійність фармакокінетики	Залежно від дози і форми випуску. Для таблеток: підвищення пропорційно дозі від 25 до 50 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.																
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																

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.

Автентичність перекладу засвідчено
Директор РВ, країни РП
БУРЧЕВА Л.М.
05.05.2020



Результати моделювання з використанням об'єднаних даних клінічних досліджень за участю пацієнтів із резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази показують, 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 + \geq 2 вторинні мутації 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 + \geq 2 вторинні мутації 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, показує, 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.

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 долутеґравіру щодо пацієнтів віком > 65 років обмежені.

Порушення функції нирок

Нирковий кліренс незміненої діючої речовини — це другорядний шлях виведення долутеґравіру. Проводилося дослідження фармакокінетики долутеґравіру за участю 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.

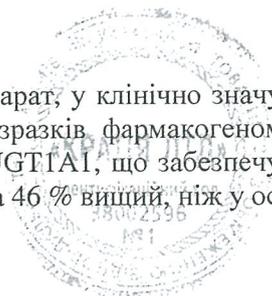
Порушення функції печінки

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 спостерігалось 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 долутеґравіру не досліджували.

Поліморфізм ферментів, які метаболізують препарат

Відсутні докази того, що звичайний поліморфізм ферментів, які метаболізують препарат, у клінічно значущій мірі впливає на фармакокінетику долутеґравіру. У метааналізі з використанням зразків фармакогеноміки, зібраних у клінічних дослідженнях у здорових добровольців, у осіб із генотипами UGT1A1, що забезпечують слабкий метаболізм, кліренс долутеґравіру був на 32 % нижчий, а показник AUC — на 46 % вищий, ніж у осіб із генотипами UGT1A1, що асоціюються із нормальним метаболізмом.

Автоматично перекладено
Директор ДЗ «КРАЇСЛАВ»
Бурцева Л.Ю. 05.05.2020



Стать

Популяційний аналіз ФК з використанням об'єднаних даних фармакокінетики з досліджень у дорослих не виявив клінічно значущого впливу статі на експозицію долутеґравіру.

Раса

Популяційний аналіз ФК з використанням об'єднаних даних фармакокінетики з досліджень у дорослих не виявив клінічно значущого впливу раси на експозицію долутеґравіру.

Коінфекція вірусу гепатиту В або С

Фармакокінетичний аналіз вказує на те, що коінфекція вірусу гепатиту С не має клінічно значущого впливу на експозицію долутеґравіру. Наявні обмежені дані щодо пацієнтів із коінфекцією вірусу гепатиту В.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

Долутеґравір не виявив мутагенних або кластогенних властивостей у дослідженнях на бактеріях та культивованих клітинах ссавців та у мікроядерному тесті *in vivo* на гризунах. Долутеґравір не виявив канцерогенних властивостей у довготривалих дослідженнях на мишах та щурах.

Долутеґравір не впливав на репродуктивну функцію самців або самок щурів; експозиція при найвищій досліджуваній дозі у 24 рази перевищувала експозицію у людини (за показником AUC) при застосуванні дози 50 мг 2 рази на добу. При пероральному введенні долутеґравіру вагітним самкам щурів в дні гестації з 6 по 17 не виявлено токсичного впливу на материнський організм, внутрішньоутробний розвиток або тератогенної дії (за показником AUC експозиція у 27 разів перевищувала експозицію у людини при застосуванні дози 50 мг 2 рази на добу).

При пероральному введенні долутеґравіру вагітним самкам кролів у дозах до 1000 мг/кг/добу в дні гестації з 6 по 18 не виявлено токсичного впливу на внутрішньоутробний розвиток або тератогенної дії. У кролів токсичний вплив на організм матері (зменшення споживання їжі, мала кількість/відсутність фізіологічних випорожнень/діурезу, зменшення набору маси тіла) відмічався при дозі 1000 мг/кг.

У дослідженні ювенільної токсичності на щурах було зафіксовано два випадки смерті у потомства щурів протягом вигодовування молоком при дозі долутеґравіру 75 мг/кг на добу. Після періоду вигодовування молоком середній приріст маси тіла зменшувався, а зменшення зберігалось протягом усього дослідження для самок після періоду вигодовування молоком. Системна експозиція долутеґравіру в цій дозі (за показником AUC) приблизно в 17–20 разів перевищувала експозицію при застосуванні рекомендованих в педіатричній практиці доз. У потомства в ювенальному періоді порівняно з дорослими тваринами не було виявлено жодних нових органів-мішеней. У дослідженні пренатального і постнатального розвитку щурів маса тіла зменшилась у потомства під час вигодовування молоком при застосуванні токсичних для самок доз (коли експозиція приблизно у 27 разів перевищувала експозицію у людини при застосуванні максимальної рекомендованої дози).

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

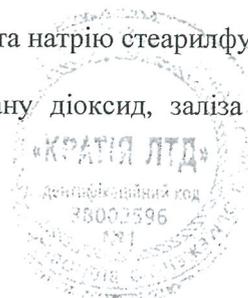
Ядро таблетки: маніт, повідон, натрію крохмальгліколят, целюлоза мікрокристалічна та натрію стеарилфумарат.

Плівкова оболонка: спирт полівініловий, макрогол/поліетиленгліколь, тальк, титану діоксид, заліза оксид червоний та заліза оксид чорний.

6.2 Несумісність

Не застосовується.

Авсенція містить перекладу за свідчення
Директор ТОВ «КРАТІЯ ЛТД»
Бурчова І Ю 05.06.2020



6.3 Термін придатності

36 місяців

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати в оригінальній упаковці.

6.5 Тип та вміст контейнера

Флакон

Таблетки упаковані в круглий синій непрозорий флакон з ПЕВІЦ із синьою непрозорою поліпропіленовою кришкою. Розміри упаковки: 30, 90 або 180 таблеток.

Блістерна упаковка

Таблетки упаковані в блістери з ПВХ/АКЛАР, що містять 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 1 блістеру в картонній коробці.

Розмір упаковки: 1 × 10 таблеток.

6.6 Інструкції із застосування, інших маніпуляцій та утилізації

Особливі вимоги відсутні

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи повинні бути утилізовані відповідно до місцевих вимог.

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Mylan Laboratories Limited,
Plot no. 564/A/22, Road No. 92, Jubilee Hills,
Hyderabad-500096, Telangana, India (Індія).
Електронна пошта: imtiyaz.basade@mylan.in

8. ДОВІДКОВИЙ НОМЕР ВООЗ (Програма ВООЗ із прекваліфікації)

HA678

9. ДАТА ПРОВЕДЕННЯ ПРЕКВАЛІФІКАЦІЇ

31 жовтня 2018 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Травень 2019 року

Січень 2020 року

Розділ 6 був оновлений у квітні 2020 року

Посилання

Загальні посилання для даної КХЛЗ включають:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization 2016, доступне за посиланням <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>

Update of Recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens, July 2019

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>

EU Summary of product characteristics for Tivicay, доступне за посиланням https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/tivicay-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-druginteractions.org>

*Авентіємність перекладу засвідчено
Фірмам ТОВ «Крайіс ЛТД»
Гурчєва С.Ю.*



Розділ 4.6

Reefhuis J. et al. Neural Tube Defects in Pregnancies Among Women with Diagnosed HIV Infection – 15 Jurisdictions, 2013-2017. MMWR 2020; Vol 69(1):1-5

Усі веб-посилання були переглянуті 17 січня 2020 року

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

Автентичність перекладу
засвідчено
Директор ДВ «Кратія ІТД»
Бурцева І.Ю.
05.05.2020р



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

VA/18172/01/01

Dolutegravir 50mg tablets
(Mylan Labs Ltd), HA678

WHOPAR Part 4

May 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

Dolutegravir (as sodium) 50 mg Tablets*

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains dolutegravir sodium equivalent to 50 mg dolutegravir.

Each film-coated tablet contains 145.4 mg of mannitol and 5.2 mg (0.2 mmol) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Pink, film-coated, round, biconvex, bevelled edge tablet debossed with M on one side of the tablet and DT5 on the other side

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Dolutegravir (as sodium) 50 mg Tablets is indicated, in combination with other antiretroviral medicines, for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection in adults and adolescents weighing at least 40 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

Dolutegravir (as sodium) 50 mg Tablets should be prescribed by a health care provider experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults

The dose in adults with HIV-1 infection not resistant to integrase inhibitors is dolutegravir 50 mg (one tablet) once daily.

The dose should be 50 mg twice daily if:

- dolutegravir is used with medicines such as efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, or rifampicin (see section 4.5)
- the patient's HIV-1 infection is known or suspected to be resistant to integrase inhibitors

When HIV-1 genotype testing is available and for patients whose treatment options are limited (fewer than 2 active antiretrovirals) due to advanced multi-class resistance, a higher dose of dolutegravir may be considered. Such resistance may include Q148 with two or more secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

The decision to use dolutegravir for such patients should be informed by the integrase resistance pattern. In these patients dolutegravir should not be given with some medicines (e.g. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, or rifampicin); see section 4.5.

* Trade names are not prequalified by WHO. This is the national medicines regulatory agency's responsibility.



Adolescents weighing at least 40 kg

The dose in adolescents weighing at least 40 kg with HIV-1 infection not resistant to integrase inhibitors is dolutegravir 50 mg (one tablet) once daily. There is insufficient information on the use of dolutegravir in adolescents with HIV-1 infection resistant to integrase inhibitors.

Children

The dose of dolutegravir for children aged over 6 years is based on the child's bodyweight (around 1 mg/kg). However, other formulations containing lower amounts of dolutegravir are required for children weighing less than 40 kg. There is insufficient information on the use of dolutegravir in children aged less than 6 years.

Elderly

There is insufficient information on the use of dolutegravir in patients aged 65 years and over. There is no evidence that elderly patients require a different dose than younger adult patients (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is needed for patients with renal impairment. The use of dolutegravir has not been studied in patients on dialysis but the dose is not expected to be different for these patients.

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 in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh grade C); therefore, dolutegravir should be used with caution in these patients.

Missed dose

If the patient misses a dose of dolutegravir, the patient should take it as soon as possible, provided the next dose is not due within 4 hours. If the next dose is due within 4 hours, the patient should not take the missed dose and take the next dose at the usual time.

Method of administration

Oral use.

Dolutegravir can be taken with food or between meals. If the HIV-1 is resistant to integrase inhibitors, dolutegravir should preferably be taken with food to increase absorption (particularly in patients with Q148 mutations).

4.3 Contraindications

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

4.4 Special warnings and precautions for use

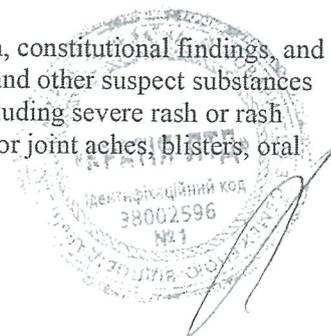
Effective antiviral therapy can substantially reduce the risk of sexual transmission. However, the risk may not be eliminated entirely. Therefore, to prevent transmission, it is essential to take precautions according to national and other authoritative guidelines.

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) 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.

Opportunistic infections

Patients should be advised that antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection.

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.

Excipients

Each film-coated tablet contains mannitol, which may have a mild laxative effect. Each tablet also contains 5.2 mg (0.2 mmol) of sodium, which is less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodium-free'.

It is important to consider the contribution of excipients from all the medicines that the patient is taking.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other agents on 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).

Effects of dolutegravir on other agents

Dolutegravir can increase metformin concentrations.



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).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporter 1 (MATE-1). In patients, creatinine clearance decreased by 10–14% (secretory fraction is dependent on OCT2 and MATE-1 transport). Dolutegravir may increase plasma concentrations of medicines whose excretion involves OCT2 or MATE-1 (e.g. dofetilide, metformin) (see table, below).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal uptake transporters, organic anion transporters OAT1 and OAT3. However, based on the lack of effect *in vivo* on the pharmacokinetics of the OAT substrate tenofovir, inhibition of OAT1 is unlikely. Inhibition of OAT3 has not been studied *in vivo*. Dolutegravir may increase plasma concentrations of medicines whose excretion is dependent upon OAT3.

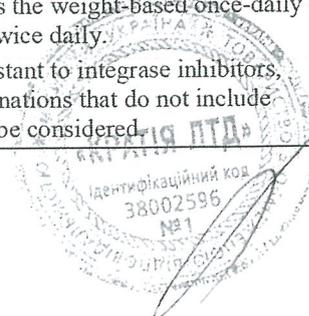
Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in the following table; the pharmacokinetic data reflect studies in adults.

Interaction table

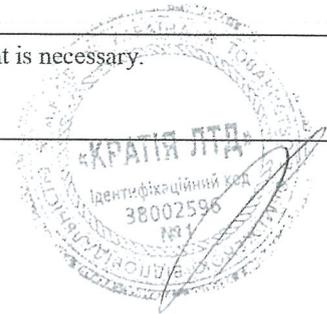
Interactions between dolutegravir and co-administered medicinal products are listed in the following table (increase is indicated as ↑, decrease as ↓, no change as ↔, area under the concentration versus time curve as AUC, maximum observed concentration as C_{max} , concentration at end of dosing interval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

Drug interactions

Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Antimicrobials		
Antiretrovirals		
<i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>		
Etravirine without boosted protease inhibitors	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).
Lopinavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11%; C_{max} ↑ 7%; C_T ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25%; C_{max} ↓ 12%; C_T ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Efavirenz	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.



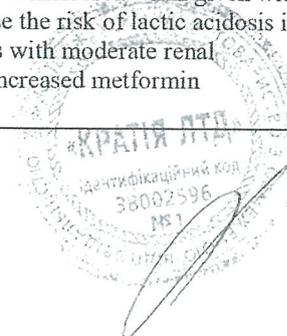
Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	The recommended adult dose of dolutegravir is 50 mg twice daily 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 ↔ AUC ↑ 12%; C _{max} ↑ 13%; C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI)</i>		
Tenofovir disoproxil	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1%; C _{max} ↓ 3%; C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Protease inhibitors (PIs)</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91%; C _{max} ↑ 50%; C _τ ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (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	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62%; C _{max} ↑ 34%; C _τ ↑ 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.
Tipranavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59%; C _{max} ↓ 47%; C _τ ↓ 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 ↓ AUC ↓ 35%; C _{max} ↓ 24%; C _τ ↓ 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 ↓ AUC ↓ 22%; C _{max} ↓ 11%; C _{24hours} ↓ 38% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4%; C _{max} ↔ 0%; C _{24hours} ↓ 6%	No dose adjustment is necessary.



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Antivirals against hepatitis C		
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7%; C _{max} ↑ 5%; C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (historical controls)	No dose adjustment is necessary.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33%; C _{max} ↑ 29%; C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	No dose adjustment is necessary.
Elbasvir/grazoprevir Glecaprevir/pibrentasvir Ledipasvir/sofosbuvir Ombitasvir/paritaprevir Ombitasvir/paritaprevir/ dasabuvir Simeprevir Sofosbuvir Sofosbuvir/velpatasvir Sofosbuvir/velpatasvir/ voxilaprevir	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary.
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25%; C _{max} ↑ 19%; C _τ ↑ 37% Telaprevir ↔ (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme)	No dose adjustment is necessary.
Antibiotics		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%; C _{max} ↓ 43%; C _τ ↓ 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 ↔ AUC ↓ 5%; C _{max} ↑ 16%; C _τ ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Antifungals		
Fluconazole Itraconazole Ketoconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary. Based on data from other CYP3A4 inhibitors, a marked increase is not expected.
Antiepileptics		



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49%; C _{max} ↓ 33%; C _τ ↓ 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 Phenytoin Phenobarbital	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	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 ↓ 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 ↓ 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).
Iron supplements	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54%; C _{max} ↓ 57%; C _{24hours} ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamins	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33%; C _{max} ↓ 35% C _{24hours} ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	
Antidiabetics		
Metformin	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.



Medicines by therapeutic area	Interaction Changes shown as geometric mean	Recommendations on co-administration
Contraceptives		
Ethinylestradiol and norelgestromin	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 ↔ AUC ↑ 11%; C _{max} ↑ 6%; C _r ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
Drug abuse		
Methadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2%; C _{max} ↔ 0%; C _r ↓ 1%	No dose adjustment is necessary.
Herbal products		
St. John's wort	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

Human and animal data

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).

Preliminary data from a surveillance study in Botswana suggested an increased incidence of neural tube defects (NTD) (0.67%) in mothers exposed to dolutegravir at the time of conception compared with mothers exposed to non-dolutegravir containing regimens (0.1%). However, review of more mature data from the study, along with data from other countries, and modelling of population-level risks and benefits of dolutegravir use in women of childbearing potential, has indicated that the risk of NTD is smaller than initially reported, with a weighted estimated risk of 0.36% (95% CI 0.01 – 0.62). Although the risk of NTD remains statistically higher than the rate with other antiretrovirals and the background rate, the absolute risk is still very low. Continued surveillance is needed to more definitively confirm or refute the neural tube defect signal, and several studies are ongoing to address this. It should be noted that Botswana has no national food folate fortification programme and that most reports on NTDs come from countries where such programmes are in place, which significantly lowers the prevalence of NTDs in the general population.

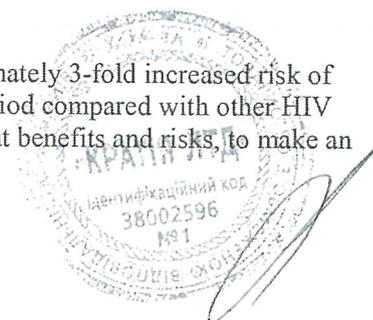
Neural tube defects occur within the first 4 weeks of foetal development (after which the neural tubes close). The data therefore suggest that any increased risk would be associated with exposure to dolutegravir in the periconception period rather than later in the pregnancy.

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

To better understand what risk there may be, active research and surveillance are ongoing in further pregnant women exposed to dolutegravir at the time of conception.

Women of childbearing potential

Although the absolute risk is low, there remains the possibility of an approximately 3-fold increased risk of neural tube defects in women receiving dolutegravir in the periconception period compared with other HIV drugs, including efavirenz. Women should be provided with information about benefits and risks, to make an



informed choice regarding the use of dolutegravir or other antiretroviral therapy. Preferred alternative 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.

Pregnancy

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.

Breast-feeding

It is not known if dolutegravir passes into human milk. Animal studies show that dolutegravir appears in milk. In rats receiving a single oral dose of 50 mg/kg 10 days postpartum, dolutegravir was detected in milk at concentrations typically higher than in blood.

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.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Patients should be informed that dolutegravir can cause dizziness. The patient's clinical status and dolutegravir's side effects 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%).

The adverse reactions considered related to dolutegravir 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 ($< 1/10 000$).

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

Gastrointestinal disorders

Very common	nausea, diarrhoea
Common	vomiting, flatulence, upper abdominal pain, abdominal pain, abdominal discomfort



Hepatobiliary disorders

Uncommon hepatitis

Skin and subcutaneous tissue disorders

Common rash, pruritus

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Uncommon arthralgia, myalgia

General disorders

Common fatigue

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 µmol/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.

Co-infection with hepatitis B or C

In clinical studies, 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.

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).

Children

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

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

Experience of dolutegravir overdosage is limited. Single doses of up to 250 mg in healthy subjects revealed no specific symptoms or signs, apart from those listed as adverse reactions.

There is no specific treatment for dolutegravir overdose. In an overdose, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary and with advice from a national poisons centre, where available. Dialysis is unlikely to remove dolutegravir to any significant extent because it is highly bound to plasma proteins.



5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group

Antivirals for systemic use, other antivirals, ATC code: J05AX12

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.

Pharmacodynamic effects

Antiviral activity in cell culture

The IC₅₀ for dolutegravir in various lab-strains using 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; in a panel of 24 HIV-1 isolates of clades A, B, C, D, E, F and G and group O the mean IC₅₀ was 0.2 nM (range 0.02–2.14 nM). The mean IC₅₀ for three HIV-2 isolates was 0.18 nM (range 0.09–0.61 nM).

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.

Resistance in vitro

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

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.

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

Previously untreated patients

The efficacy of dolutegravir is based on the analyses of 96-week data from two randomised, international, double-blind, active-controlled trials. This is supported by 96-week data from an open-label, randomised and active-controlled study and additional data from the open-label phase of one study to 144 weeks. Throughout the treatment in these studies no cases of treatment-emergent primary resistance to the integrase inhibitors or to nucleoside reverse transcriptase occurred in patients treated with dolutegravir.

In therapy-naïve adult patients with HIV infection who received dolutegravir 50 mg once daily with either abacavir/lamivudine or tenofovir disoproxil/emtricitabine viral load (HIV-1 RNA) was reduced to fewer than 50 copies/ml in 80% of patients after 96 weeks of treatment and was 71% in one study after 144 weeks. Viral suppression was similar or greater than in the comparator groups.

Patients treated previously with regimens that excluded integrase inhibitor

One study involved 719 adult patients with HIV-1 who had previously received antiretroviral therapy. Patients received either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily with investigator-selected background regimen consisting of up to 2 antiretrovirals. After 48 weeks, viral load was reduced to fewer than 50 copies/ml in 71% patients receiving a combination containing dolutegravir compared to 64% of patients receiving a combination containing raltegravir.

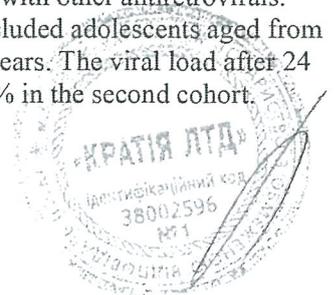
Patients in whom an integrase inhibitor had failed (patients with HIV-1 resistant to integrase inhibitors)

One study involved 183 adult patients with HIV-1 whose antiretroviral treatment had failed and whose infection had developed resistance against raltegravir or elvitegravir or both. After 48 weeks of treatment with dolutegravir 50 mg twice daily and optimised background therapy, the viral load was fewer than 50 copies/ml in 63% of patients. Efficacy was lower in patients with Q148 mutation, particularly when accompanied by two or more secondary mutations.

Another study involved 30 adult patients who had HIV-1 infection with primary genotypic resistance to integrase inhibitors. Patients received either dolutegravir 50 mg twice daily or placebo with the current failing regimen for 7 days. The primary endpoint at day 8 showed that dolutegravir 50 mg twice daily was superior to placebo, with an adjusted mean treatment difference for the change from baseline in plasma HIV-1 RNA of $-1.2 \log_{10}$ copies/mL. After subsequent treatment of all patients with dolutegravir 50 mg twice daily and optimised background therapy, 40% of patients had fewer than 50 copies/mL at week 48.

Paediatric population

A study in children and adolescents aged up to 18 years investigated the pharmacokinetics, tolerability and efficacy of dolutegravir given in a dose of around 1 mg/kg daily in combination with other antiretrovirals. Patients were divided into two cohorts, each with 23 patients; the first cohort included adolescents aged from 12 to 18 years and the second cohort included patients aged from 6 years to 12 years. The viral load after 24 weeks was fewer than 50 copies/ml in 70% of patients in the first cohort and 61% in the second cohort.



	minor pathway CYP3A
Active metabolite(s)	N/A
Elimination	
Elimination half life	14 h
Mean systemic clearance (Cl/F)	≈1 L/h
% 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
% of dose excreted in faeces	53% is excreted unchanged in the faeces
Pharmacokinetic linearity	Depending on dose and formulation. For tablets: Dose-proportional increases from 25 to 50 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 OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.
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

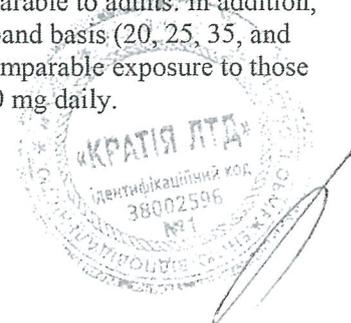
Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship

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.



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 in subjects aged over 65 years are limited.

Renal impairment

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.

Hepatic impairment

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.

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.

Race

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from trials in adults revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of dolutegravir.

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.

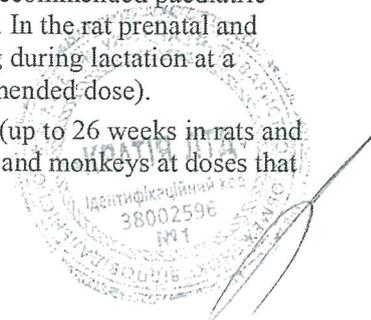
5.3 Preclinical safety data

Dolutegravir 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-weaning 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.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core tablet: mannitol, povidone, sodium starch glycolate, microcrystalline cellulose and sodium stearyl fumarate.

Film coated: polyvinyl alcohol, macrogol/polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, red iron oxide and black iron oxide.

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.

6.5 Nature and contents of container

Bottle packs

Tablets are packed in round blue opaque HDPE bottle with blue opaque polypropylene cap.

Pack sizes: 30, 90 or 180 tablets.

Blister packs

Tablets are packed in PVC/ACLAR blister cards containing 10 film-coated tablets, each blister card is packed in an outer carton.

Pack size: 1 x 10's tablets.

6.6 Instruction for use, handling and disposal

No special requirements

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

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)

HA678



9. DATE OF PREQUALIFICATION

31 October 2018

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

May 2019

January 2020

Section 6 was updated in April 2020

References

General reference sources for this SmPC include

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. World Health Organization 2016, available at <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>

Update of Recommendations on first-and second-line antiretroviral regimens, July 2019
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325892/WHO-CDS-HIV-19.15-eng.pdf?ua=1>

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

Further references relevant to sections of the SmPC include:

Section 4.5

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

Section 4.6

Reefhuis J. et al. Neural Tube Defects in Pregnancies Among Women with Diagnosed HIV Infection – 15 Jurisdictions, 2013-2017. MMWR 2020: Vol 69(1):1-5

All weblinks accessed on January 17, 2020

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

