

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою Заявника, інформації про застосування лікарського засобу, затвердженої відповідно до нормативних вимог рекомендованих ВООЗ

До реєстраційного посвідчення

№ UA/16080/04/01

Від 12.06.2017

Фармакод може змінитись на рівні позиції відповідно до вимог Постачальника і додатковий невеликий фармакод може з'явитися на передній/задній стороні

P1513389

Долутеґравір, таблетки 50 мг



Долутеґравір, таблетки 50 мг

P1513389

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ДОЛУТЕГРАВІР ТАБЛЕТКИ 50 МГ

1. Назва лікарського засобу

Долутеґравір Таблетки 50 мг

2. Якісний та кількісний склад

Кожна таблетка з плівковим покриттям містить долутеґравір натрію, що еквівалентно 50 мг долутеґравіру. Повний перелік допоміжних речовин дивіться у розділі 6.1.

3. Лікарська форма

Долутеґравір Таблетки – червонувато-коричневого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки з гравіруванням «Т понад 50» з одного боку та гладкі з іншого боку.

4. Клінічні характеристики

4.1 Показання до застосування

Долутеґравір Таблетки призначаються в комбінації з іншими антиретровірусними лікарськими засобами для лікування вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) в інфікованих дорослих та підлітків старше 12 років.

4.2 Спосіб застосування та дози

Долутеґравір Таблетки повинні призначатись лікарями, які лікують ВІЛ-інфекцію.

Дозування

Дорослі

Пацієнти, інфіковані ВІЛ-1 без документованої або клінічної підозри на стійкість до класу інтегрази

Рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг (одна таблетка) перорально один раз на день.

Цій групі населення слід приймати Долутеґравір Таблетки два рази на день при спільному введенні з деякими ліками (наприклад, ефавіренц, невірапін, тіпранавір/ритонавір або рифампіцин). Будь ласка, зверніться до розділу 4.5.

Пацієнти, інфіковані ВІЛ-1 з резистентністю до класу інтегрази (документованою або клінічно підозрюваною)

Рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг (одна таблетка) два рази на день. Рішення про використання долутеґравіру для таких пацієнтів приймається відповідно до форми резистентності до інгібіторів інтегрази (дивіться розділ 5.1).

В цій сукупності слід уникати спільного введення Долутеґравір Таблеток з деякими ліками, (наприклад, ефавіренц, невірапін, тіпранавір / ритонавір, або рифампіцин). Будь ласка, зверніться до розділу 4.4 та 4.5.

Пропущені дози

Якщо пацієнт пропускає дозу Долутеґравір Таблеток, він повинен прийняти Долутеґравір Таблетки якомога швидше у тому випадку, якщо наступний прийом препарату має бути не раніше чим через 4 години. Якщо чергова доза має бути протягом 4-х наступних годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу і має просто відновити звичайний графік дозування.

Підлітки у віці 12 років і старше

У підлітків (у віці від 12 до 17 років і вагою не менше 40 кг), інфікованих ВІЛ-1 без резистентності до інгібіторів інтегрази, рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг один раз на день.

Люди похилого віку

Є обмежені дані про застосування долутеґравіру у пацієнтів у віці від 65 років і старше. Немає ніяких доказів того, що літні пацієнти вимагають інших доз, ніж молоді дорослі пацієнти (див. розділ 5.2).

Ниркова недостатність

Пацієнтам з невеликим, помірним або важким (CrCl <30 мл/хв, а не на діалізі) порушенням функції нирок регулювання дози не потрібно. Відсутні дані щодо пацієнтів, які отримують діаліз, хоча відмінності у фармакокінетиці не очікуються в цій сукупності (див. розділ 5.2).

Печінкова недостатність

Пацієнтам з легкою або помірною печінковою недостатністю (Чайльда-П'ю клас А або В) регулювання дози не потрібно. Відсутні дані щодо хворих з тяжкою печінковою недостатністю (Чайльда-П'ю клас С); тому долутеґравір слід використовувати з обережністю для цих хворих (див. розділ 5.2).

Діти

Безпека і ефективність Долутеґравір Таблеток у дітей у віці менше 12 років або з масою тіла менше 40 кг до сих пір не визначена. За наявності резистентності до інгібіторів інтегрази, недостатньо даних, щоб рекомендувати дозу Долутеґравір Таблеток для дітей і підлітків. Наявні на даний час дані описані в розділах 4.8, 5.1 і 5.2, але ніяких рекомендацій по позології не може бути зроблено.

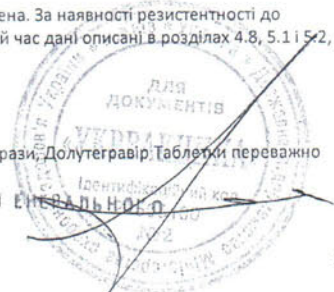
Спосіб застосування

Пероральне застосування.

Долутеґравір Таблетки можуть прийматися з їжею або без (дивись розділ 5.2). За наявності резистентності до інгібіторів інтегрази, Долутеґравір Таблетки переважно слід приймати з їжею для підвищення впливу (зокрема, у хворих з Q148-мутаціями) (дивіться розділ 5.2).

4.3. Протипоказання

ДИРЕКТОРА
ІРУТ С. М.



Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перерахованих в розділі 6.1. Спільне введення з дофетилідом (дивіться розділ 4.5).

4.4 Особливості застосування

У той час як було доведено ефективне пригнічення вірусу антиретровірусною терапією, що істотно знижує ризик передачі інфекції статевим шляхом, залишковий ризик не може бути виключений. Заходи щодо запобігання передачі повинні бути вжиті відповідно до національних методик.

Резистентність до інгібіторів інтегрази особливого значення

Приймаючи рішення використовувати долутеґравір за наявності резистентності до інгібіторів інтегрази, слід враховувати, що активність долутеґравіру значно скомпromетована для вірусних штамів, що несуть Q148 + ≥2 вторинних мутацій G140A/C/ S, E138A/K/T, L741 (див розділ 5.1). Якою саме мірою долутеґравір забезпечує додаткову ефективність в присутності такої резистентності класу інтегрази, є невизначеним.

Алергічні реакції

Через долутеґравір зареєстровані алергічні реакції, що характеризувалися висипом, конституційними симптомами, іноді, органною дисфункцією, в тому числі, важкими реакціями печінки. Приймання долутеґравіру та інших підозрюваних препаратів повинно бути негайно припинено, якщо розвиваються ознаки або симптоми реакції гіперчутливості (включаючи, але не обмежуючись, важким висипом або висипом, що супроводжується підвищенням рівня ферментів печінки, лихоманкою, загальним знеудужанням, втому, м'язовою біллю або біллю в суглобах, пухирями, ураженнями ротової порожнини, кон'юнктивітом, набряком обличчя, еозинофілією, ангіоневротичним набряком). Клінічний статус, включаючи амінотрансферази печінки і білірубін, повинен контролюватися. Затримка з припиненням лікування долутеґравіром або іншими підозрілими активними речовинами після виникнення підвищеної чутливості може привести до небезпечної для життя алергічної реакції.

Синдром імунної реактивації

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з важким імунodefіцитом в момент запровадження комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ), може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні патогени і викликати серйозні клінічні стани або загострення симптомів. Як правило, такі реакції спостерігалися протягом перших кількох тижнів або місяців з початку КАРТ. Відповідними прикладами є цитомегаловірус ретиніт, генералізовані та / або фокусні мікобактеріальні інфекції та пневмоцистична пневмонія. Будь-які запальні симптоми повинні бути оцінені і розпочато лікування, якщо це необхідно. Також, в умовах відновлення імунітету, зареєстровані аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса), однак, час початку розвитку їх є більш мінливий і ці події можуть відбутися через багато місяців після початку лікування.

Підвищення біохімії печінки у поєднанні з синдромом відновлення імунітету спостерігалися при деяких гепатитах В та/або С у коінфікованих пацієнтів на початку терапії долутеґравіром. Моніторинг біохімії печінки рекомендується у пацієнтів, коінфікованих гепатитом В та/або С. Особливу увагу слід приділяти при ініціюванні або підтримці ефективної терапії гепатиту В (у відповідності до методів лікування) при введенні долутеґравіру на основі терапії пацієнтів, коінфікованих гепатитом В (дивіться розділ 4.8).

Опортуністичні інфекції

Пацієнти повинні знати, що долутеґравір або будь-який інший препарат антиретровірусної терапії не виликовує ВІЛ-інфекцію та опортуністичні інфекції й інші ускладнення ВІЛ-інфекції можуть розвиватися далі. Таким чином, пацієнти повинні перебувати під щільнимклінічним наглядом лікарів із досвідом у лікуванні цих захворювань, пов'язаних з ВІЛ.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

За наявності резистентності до інгібіторів інтегрази, слід уникати факторів, які зменшують вплив долутеґравіру. Це стосується спільного введення з лікарськими засобами, які знижують вплив долутеґравіру (наприклад, магнієво-алюмінієві добавки, добавки, що містять антацид, добавки, що містять залізо та кальцій, полівітаміни і індукуючі агенти, тіпранавір/ритонавір, рифампіцин і деякі протипелілетичні препарати) (дивіться розділ 4.5).

Через долутеґравір може збільшитись концентрація метформіну. Пацієнти повинні контролюватися в ході терапії, і може знадобитися корекція доз метформіну (дивіться розділ 4.5).

Остеонекроз

Незважаючи на те, що етіологія вважається багаторфакторною (в тому числі, у наслідок кортикостероїдів, біфосфонатів, споживання алкоголю, важкої імуносупресії, підвищеного індексу маси тіла), у пацієнтів з просунутою стадією ВІЛ-захворювання та / або при тривалому застосуванні КАРТ було зареєстровано випадки остеонекрозу. Пацієнтам слід рекомендувати звернутися за медичною допомогою, якщо вони відчувають біль в суглобах, жорсткість у рухливості суглобів або утруднення в русі.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Вплив інших агентів на фармакокінетику долутеґравіру

За наявності резистентності до інгібіторів інтегрази слід уникати всіх факторів, які знижують вплив долутеґравіру.

Долутеґравір усувається головним чином при метаболізмі за рахунок UGT1A1. Долутеґравір також є субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, глікопротеїну і BCRP. Таким чином, лікарські засоби, які викликають ці ферменти, можуть знизити концентрацію долутеґравіру в плазмі крові і знижують терапевтичний ефект долутеґравіру (таблиця 1). Спільне введення долутеґравіру й інших лікарських засобів, що пригнічують ці ферменти, може збільшити плазмову концентрацію долутеґравіру (таблиця 1).

Поглинання долутеґравіру зменшується деякими анти-кислотними агентами (таблиця 1).

Вплив долутеґравіру на фармакокінетику інших агентів in vivo: долутеґравір не впливає на мідазолам, CYP3A4-пробу. На основі даних, отриманих in vivo та / або in vitro, не очікується впливу долутеґравіру на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами будь-якого значного ферменту або транспортера, такого, як CYP3A4, CYP2C9 і P-GP (для отримання додаткової інформації дивіться розділ 5.2).

In vitro долутеґравір пригнічує нирковий органічний катіон-транспортер 2 (OCT2), і множинний лікарський і токсично-екструзійний транспортер (MATE) 1. In vivo, у пацієнтів спостерігалось 10-14% зниження кліренсу креатиніну (секреторна фракція залежить від транспортів OCT2 і MATE-1). In vivo, долутеґравір може збільшити плазмову концентрацію лікарських засобів, в яких екскреція залежить від OCT2 або MATE-1 (наприклад, дофетилід, метформін) (див. таблиці 1 і розділ 4.3).

In vitro, долутеґравір пригнічує поглинання транспортерів у нирках, органічних аніонних транспортерів (OAT1) і OAT3. На підставі відсутності ефекту на фармакокінетику тенофовіра OAT-субстрату в живому організмі, in vivo інгібування OAT1 малоімовірно. Інгібування in vivo OAT3 не вивчено. Долутеґравір може збільшити плазмову концентрацію лікарських препаратів, екскреція яких залежить від OAT3.

Встановлені і теоретично обосновані випадки взаємодії з обраними антиретровірусними і не антиретровірусними лікарськими засобами перераховані в таблиці 1.

Таблиця взаємодій

Взаємодія між долутеґравіром і лікарськими засобами, що вводяться спільно з ним, перераховані у таблиці 1 (збільшення позначено як «↑», зменшення – як «↓», відсутність змін як «↔»), простір під кривою концентрації в залежності від кривої часу – як «AUC», максимальна спостережувана концентрація як «C_{max}», концентрація при закінченні інтервалу дозування як «C»).

Таблиця 1: Взаємодія з лікарськими засобами

Лікарські засоби за терапевтичними областями	Взаємодія Геометрична середня зміна (%)	Рекомендації, що стосуються спільного введення
ВІЛ-1 протівірусні агенти		
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази		
Етравірін	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C ↓ 88% Етравірін ↔ (Індукція і UGT1A1 CYP3A ферментів)	Етравірін зменшив концентрацію долутеґравіру у плазмі, що може призвести до втрати вірусологічного реагування і можливої резистентності до долутеґравіру. Долутеґравір не може бути використаний з етравіріном без спільного приймання атазанавіру/

ДИРЕКТОРА
ТРУТ С. М.

		ритонавіру, дарунавіру/ритонавіру або лопінавіру/ритонавіру (див. нижче в таблиці).
Ефавіренц	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C ↓ 75% Ефавіренц ↔ (тривалий контроль) (Індукція UGT1A1 і CYP3A ферментів)	Рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг два рази на день при спільному введенні з ефавіренцом. За наявності резистентності до інгібіторів інтегрази слід розглядати комбінації, які не включають в себе ефавіренц (див. розділ 4.4).
Невірапін	Долутеґравір ↓ (Не вивчено, аналогічне зниження впливу, що спостерігаються з ефавіренцем, очікується через індукцію)	Рекомендована доза – Долутеґравір 50 мг двічі на день якщо вводиться разом із Невірапіном. За наявності до інгібіторів інтегрази повинні розглядатися комбінації, що не містять Невірапін (див. розділ 4.4).
Рилпівірін	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C ↑ 22% Рилпівірін ↔	Регулювання дози не потрібно.
<i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</i>		
Тенофовір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C ↓ 8% Тенофовір ↔	Регулювання дози не потрібно.
<i>Інгібітори протеази</i>		
Атазанавір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C ↑ 180% Атазанавір ↔ (тривалий контроль) (інгібування UGT1A1 і CYP3A ферментів)	Регулювання дози не потрібно.
Атазанавір / ритонавір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C ↑ 121% Атазанавір ↔ Ритонавір ↔ (інгібування UGT1A1 і CYP3A ферментів)	Регулювання дози не потрібно.
Тіпранавір / ритонавір (Т + ритонавір)	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C ↓ 76% (Індукція UGT1A1 і CYP3A ферментів)	Рекомендована доза Долутеґравір 50 мг двічі на день якщо вводиться разом із Тіпранавір / ритонавіром за відсутності резистентності класу інтегрази. За наявності резистентності класу інтегрази цієї комбінації потрібно уникати (див. розділ 4.4).
Фосампренавір / ритонавір (Ф + ритонавір)	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C ↓ 49% (Індукція UGT1A1 і CYP3A ферментів)	Регулювання дози не потрібно за відсутності резистентності класу інтегрази. За наявності резистентності класу інтегрази альтернативна комбінація не має включати Фосампренавір / ритонавір.
Нельфінавір	Долутеґравір ↔ (Не вивчено)	Регулювання дози не потрібно.
Дарунавір / ритонавір	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 32% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (Індукція UGT1A1 і CYP3A ферментів)	Регулювання дози не потрібно.
Лопінавір / ритонавір	Долутеґравір ↔ AUC ↓ 3% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Регулювання дози не потрібно.
<i>Комбінації протеазних інгібіторів і нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази</i>		
Лопінавір / ритонавір + етравірін	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 10% C _{max} ↑ 7% C ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Регулювання дози не потрібно.


 ДИРЕКТОРА
 ТРУТ С. М.

Дарунавір / ритонавір + етравірін	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C ↓ 37% DRV ↔ RTV ↔	Регулювання дози не потрібно.
Лікарські засоби з терапевтичних областей	Взаємодія Геометрична середня зміна (%)	Рекомендації, що стосуються спільного введення
Інші протівірусні агенти		
Теларевір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C ↑ 37% Telaprevir ↔ (історичний контроль) (інгібування ферменту CYP3A)	Регулювання дози не потрібно.
Боцепревір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C ↑ 8% Боцепревір ↔ (історичний контроль)	Регулювання дози не потрібно.
Інші агенти		
Антиаритмічні		
Дофетилід	Дофетилід ↑ (Не вивчено, потенційне зростання через інгібування OCT-транспортера)	Спільне введення Долутеґравіру та Дофетиліду протипоказано через потенційну загрозу життю через токсичність, викликану високою концентрацією Дофетиліду (див. розділ 4.3).
Протисудомні		
Окскарбазелін Фенітоїн Фенобарбітал Карбамазепін	Долутеґравір ↑ (Не вивчено, зниження очікується за рахунок індукції UGT1A1 і CYP3A ферментів)	Спільне введення з цими ферментами-індукторами слід уникати.
Азольні та протигрибкові засоби		
Кетоконазол Флуконазол Ітраконазол Позаконазол Воріконазол	Долутеґравір ↔ (Не вивчено)	Регулювання дози не потрібно. На підставі даних з інших інгібіторів CYP3A4, помітне збільшення не очікується
Рослинні продукти		
Зверобій звичайний	Долутеґравір ↓ (Не вивчено, зниження очікується за рахунок індукції UGT1A1 і CYP3A ферментів)	Спільне введення зі звіробієм наполегливо не рекомендується.
Антациди і добавки		
Магній/алюміній-містки антациди	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Магній/алюміній-містки антациди слід приймати добре відділеними в часі від приймання Долутеґравіру (мінімум 2 години після або 6 годин до).
добавки кальцію	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Добавки, що містять кальцій, залізо або полівітаміни, слід приймати добре відділеними в часі від приймання Долутеґравіру (мінімум 2 години після або 6 годин до).
Добавки заліза	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	
Мультивітаміни	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	
Кортикостероїди		
Преднизон	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C ↑ 17%	Регулювання дози не потрібно.
Протидіабетичні		
метформін	метформін ↑ Долутеґравір ↔ (Не вивчено. Очікується зростання метформіну у наслідок інгібування OCT-2-транспортера)	Ретельний моніторинг метформін-ефективності та безпеки рекомендується при запуску або зупинці прийому Долутеґравіру пацієнтів, які отримують метформін. Коригування дози метформіна може бути необхідним.
Антимікобактеріальні		
Рифампіцин	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 54%	Рекомендована доза – Долутеґравір 50 мг двічі на день, якщо вводиться разом із

	Сmax ↓ 43% С ↓ 72% (індукція UGT1A1- та CYP3A-ензимів)	рифампіцином за відсутності резистентності до інгібіторів інтегрази. За наявності резистентності до інгібіторів інтегрази цієї комбінації необхідно уникати (див. розділ 4.4).
Рифабутин	Долутеґравір ↔ AUC ↓ 5% Сmax ↑ 16% С ↓ 30% (індукція UGT1A1- та CYP3A-ензимів)	Регулювання дози не потрібно.
Оральні контрацептиви		
Етинілестрадіол (ЕЕ) і норелгестромін (NGMN)	Долутеґравір ↔ ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% Сmax ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% Сmax ↓ 11%	Долутеґравір не мав ніякого фармакодинамічного ефекту на лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФГ) і прогестерон. Регулювання дози пероральних контрацептивів не потрібно, якщо вони вводяться спільно із Долутеґравіром.
Анальгетики		
метадон	Долутеґравір ↔ метадон ↔ AUC ↓ 2% Сmax ↔ 0% С ↓ 1%	Регулювання дози не потрібно з будь-яким з агентів.

Діти

Дослідження взаємодії проводилися тільки у дорослих.

4.6 Застосування у період вагітності або годування груддю**Вагітність**

Є обмежена кількість даних з використання долутеґравіру у вагітних жінок. Ефект долутеґравіру на людську вагітність невідомий. У дослідженнях репродуктивної токсичності у тварин, долутеґравір виявлявся у плаценті. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив щодо репродуктивної токсичності (дивись розділ 5.3).

Долутеґравір слід використовувати під час вагітності, тільки якщо очікувана користь виправдовує потенційний ризик для плоду.

Годування груддю

Невідомо, чи виділяється долутеґравір в грудному молоці. Доступні токсикологічні дані на тваринах показали екскрецію долутеґравіру в молоці. У лактуючих щурів, які отримували одноразову оральну дозу 50 мг/кг 10 днів після пологів, долутеґравір був виявлений в молоці в концентраціях, як правило, вище, ніж в крові. Рекоменується, щоб ВІЛ-інфіковані жінки не годували грудьми за будь-яких обставин, щоб уникнути передачі ВІЛ-інфекції.

Фертильність

Немає ніяких даних про вплив долутеґравіру на фертильність організму людини. Дослідження на тваринах вказують на відсутність впливу долутеґравіру на чоловічу чи жіночу фертильність (див. розділ 5.3).

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

Відсутні дослідження щодо вивчення впливу долутеґравіру на якість керування транспортними засобами і здатність працювати з машинами. Проте, пацієнти повинні бути проінформовані, що було зареєстровано запаморочення під час лікування долутеґравіром. При розгляді питання про здатність пацієнта керувати транспортними засобами або механізмами слід мати на увазі клінічний стан пацієнта і профіль супротивної реакції на долутеґравір.

4.8 Побічні реакції**Короткий опис профілю безпеки**

Профіль безпеки ґрунтується на об'єднаних даних з Фази ІІb і Фази ІІІ клінічних досліджень у 1222 хворих, які раніше не лікувалися, у 357 пацієнтів, які раніше лікувалися, без застосування інгібіторів інтегрази, і у 264 пацієнтів з попереднім невдалим лікуванням, який включав застосування інгібіторів інтегрази (в тому числі, із резистенцією до інгібіторів інтегрази). Найбільш важка негативна реакція, що спостерігалася у конкретного пацієнта, була реакція гіперчутливості, яка включала висип і серйозні розлади печінки (дивіться розділ 4.4). Побічні реакції, що найчастіше спостерігалися при лікуванні, були нудота (13%), діарея (18%) і головний біль (13%). Профіль безпеки був однаковим у всіх групах пацієнтів, згаданих вище.

Табличний список побічних реакцій

Побічні реакції, що у будь-якій мірі можуть вважатися пов'язаними з долутеґравіром, визначаються системою органів, органом класом і абсолютною частотою. Частоти визначаються як дуже часті (≥1 / 10), звичайні (≥1 / 100 до <1/10), рідкі (≥1 / 1000 до <1/100), рідкісні (≥1 / 10000 до <1/1000), дуже рідкісні (<1/10000).

Таблиця 2 Побічні реакції

Розлади імунної системи	Нехарактерно	Гіперчутливість (дивіться розділ 4.4)
	Нехарактерно	Синдром імунного відновлення (дивіться розділ 4.4) **
Психічні розлади	Характерно	Безсоння
	Характерно	Аномальні сни
Розлади нервової системи	Дуже характерно	Головний біль
	Характерно	Запаморочення
Шлунково-кишкові розлади	Дуже характерно	Нудота
	Дуже характерно	Пронос
	Характерно	Блювота
	Характерно	Метеоризм
	Характерно	біль у верхній частині живота
	Характерно	біль в животі
	Характерно	абдомінальний дискомфорт
Гепатобілярні розлади	Нехарактерно	Гепатит
Захворювання шкіри та підшкірної клітковини	Характерно	Висипання
	Характерно	Свербіж
Загальні порушення	Характерно	Втома
Дослідження	Характерно	Підвищення аланінамінотрансферази (АЛТ) та / або аспартат амінотрансферази (АСТ)

ДИРЕКТОРА
ТРУТ С. М.

ІМЕНА ПЕРСОНАЛУ
21800 00

5

** див. нижче опис окремих побічних реакцій.

Опис окремих побічних реакцій

Зміни у лабораторній біохімії

Підвищення сироваткового креатиніну відбувалося протягом першого тижня лікування долутегравіром і залишалося стабільним протягом 48 тижнів. Спостерігалися зміни в порівнянні з базовим рівнем у середньому у 9,96 мкмоль/л після 48 тижнів лікування. Підвищення креатиніну були порівнянними за різними фоновими режимами. Ці зміни не вважаються клінічно значущими, так як вони не відображають зміну швидкості клубочкової фільтрації.

Койнфекція гепатитом В або С

У Фазу III дослідження були допущені пацієнти, койнфіковані гепатитом В та/або С за умови, що тест базового рівня хімії печінки не перевищував більш ніж у 5 разів верхню межу нормального значення (ULN). В цілому, профіль безпеки у пацієнтів, койнфікованих вірусом гепатиту В та/або С був аналогічний тому, який спостерігається у пацієнтів, не койнфікованих гепатитом В або С, хоча ступені AST- і ALT-аномалій були вище у підгрупі койнфікованих гепатитом В та/або С для всіх груп лікування.

Підвищення значень хімії печінки, спільно із синдромом відновлення імунітету, спостерігалися у деяких пацієнтів койнфікованих гепатитом В та/або С на початку терапії долутегравіром, особливо у тих пацієнтів, в яких анти-гепатитна терапія була зупинена (дивіться розділ 4.4).

Синдром імунної реакції

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з важким імунodefіцитом під час початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАВТ), можуть виникнути запальні реакції на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Також зареєстровані аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса); однак, час їх виникнення реєструвався у більшому діапазоні часу і вони можуть виникнути багато місяців після початку лікування (див. розділ 4.4).

Діти

На підставі наявних обмежених даних у підлітків (від 12 до 18 років і вагою не менше 40 кг), не зареєстровано ніяких додаткових типів побічних реакцій, крім тих, що спостерігаються серед дорослого населення.

4.9 Передозування

На даний час наявна обмежена інформація з передозування долутегравіром.

Обмежений досвід окремого перевищення доз (до 250 мг у здорових суб'єктів) не виявив будь-яких конкретних симптомів або ознак, за винятком тих, які перераховані в якості побічних реакцій.

Подальші заходи повинні бути вжиті за клінічними показаннями або відповідно до рекомендацій Національного центру отруєнь, якщо такий є у наявності. Немає специфічного лікування передозування долутегравіром. У разі передозування, за пацієнтом необхідно відповідним чином спостерігати. Так як долутегравір міцно зв'язується з білками плазми, то малоімовірно, що він буде значною мірою видалений шляхом діалізу.

5. Фармакологічні властивості

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протівірусні засоби для системного застосування, інші антивіруси, АТС код: J05AX12

Механізм дії

Долутегравір інгібує інтегрази ВІЛ шляхом зв'язування з активним участком інтегрази і блокуючи етап перенесення ланцюга під час інтеграції ретровірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), який необхідний для циклу реплікації ВІЛ.

Фармакодинамічні ефекти

Протівірусна активність в культурі клітин

Показник IC 50 для долутегравіру в різних лабораторних штаммах з використанням РВМС становив 0,5 нМ, а при використанні клітин МТ-4 він коливалася від 0,7 до 2 нМ. Аналогічні показники IC 50 були помічені у клінічних ізолятів без будь-яких серйозних відмінностей між підтипами; на панелі 24 ВІЛ-1 ізолятів класів типу А, В, С, D, Е, F і G і групи О середнє значення IC50 складало 0,2 нМ (діапазон 0,02-2,14). Середнє значення IC 50 для 3 ВІЛ-2 ізолятів становило 0,18 нМ (діапазон 0,09-0,61).

Протівірусна активність в комбінації з іншими антивірусними агентами

In vitro не спостерігались антагоністичні ефекти між долутегравіром та іншими випробовуваними антиретровірусними препаратами: ставудіном, абакавіром, ефавірензом, невірапіном, лопінавіром, ампренавіром, енфувіртідом, маравіроком і ралтегравіром. Крім того, ніяких антагоністичних ефектів не помічено для долутегравіру і адефовіру, і рибавірин не мав ніякого помітного впливу на активність долутегравіру.

Вплив на сироватку людини

У 100% сироватці людини, білок був зміщений у середньому у 75 разів, в результаті чого зміна IC90 у білку складала 0,064 мкг/мл.

Резистентність

Резистентність in vitro

У дослідженні еволюції резистентності in vitro використовується серійний перехід. Коли лабораторний штам ВІЛ-1 IIIВ використовувався при переході більш 112 днів, селекційовані мутації з'являлися повільно, із замінами в положеннях S153Y і F, призводячи до a_{max} італі змін в кратній сприйнятливості 4 (діапазон 2-4). Ці мутації не були селекційовані в пацієнтів, що раніше лікувались долутегравіром при клінічних дослідженнях. Був селекційований штам NL432, мутація E92Q (FC 3) і G193E (також FC 3). Мутація E92Q була селекційована у хворих з вже існуючою резистенцією до ралтегравіру, які потім приймали долутегравір (зазначена як вторинна мутація до долутегравіру).

У подальших експериментах селекції з використанням клінічних ізолятів підтипу В, мутація R263K була помічена в усіх п'яти ізолятів (після 20 тижнів і далі). У підтипу С (n = 2) і А / G (n = 2) ізолятів заміщення інтегрази R263K було селекційовано в одному ізоляті і G118R в двох ізолятах. R263K зареєстровано у двох ART-випробувальних, окремих INI-вільних пацієнтів підтипів В і С в клінічній програмі, але без впливу на сприйнятливість долутегравіру in vitro. G118R знижує сприйнятливість до долутегравіру у сайт-спрямованих мутантів (FC 10), що не було виявлено у пацієнтів, які отримують долутегравір у Фазі III програми.

Первинні мутації для ралтегравіру / елвітегравіру (Q148H / R / K, N155H, Y143R / H / C, E92Q і T66I) in vitro не впливають на сприйнятливість долутегравіру як одиничні мутації. Якщо мутації, зазначені як вторинні асоційовані з інгібіторами інтегрази мутації (для ралтегравіру / елвітегравіру), додаються до цих первинних мутацій в експериментах з сайт-спрямованими мутантами, сприйнятливість долутегравіру залишається незмінною (FC < 2 проти вірусу дикого типу), за винятком Q148-мутацій, при яких FC спостерігається на рівні 5-10 або вище, з комбінаціями деяких вторинних мутацій. Ефект Q148-мутацій (H / R / K) також перевірений у експериментах з перехідними сайт-спрямованими мутантами. У серійному переході із штаммом NL432, починаючи з сайт-спрямованими мутантами, що несуть N155H або E92Q, не був помічений будь-який подальший відбір резистентності (FC без змін близько 1). На противагу цьому, починаючи з мутантів, що несуть мутацію Q148H (FC 1), була помічена безліч вторинних мутацій з подальшим збільшенням FC до значень > 10.

Клінічно значуще фенотипічне порогове значення (FC проти вірусу дикого типу) не визначене; генотипічна резистентність була найбільш прогнозованим результатом долутегравіру.

Були проаналізовані сімсот п'ять пацієнтів із ралтегравір-резистентним ізолятом, що приймали ралтегравір, на чутливість до долутегравіру. Долутегравір не перевищував 10 FC у 94% з 705 клінічних ізолятів.

Резистентність in vivo

В раніше нелікованих пацієнтів, які отримували долутегравір + 2 NRTI у Фазах IIb і III, спостерігалась відсутність розвитку резистентності до класу інтегрази або класу NRTI (n = 1118 у наступних 48-96 тижнів).

У пацієнтів з раніше невдалою терапією, але без резистентності до інгібіторів класу інтегрази (дослідження SAILING), заміщення інгібітора інтегрази спостерігалися в 4/354 пацієнтів (протягом наступних 48 тижнів), що приймали долутегравір, який надавався у поєднанні з дослідником обраного фонового режиму (BR). З цих чотирьох, два суб'єкти мали унікальну R263K-заміну інтегрази, з a_{max} італі FC на рівні 1,93, один суб'єкт мав поліморфну V151V / I заміну інтегрази, з a_{max} італі FC на рівні 0,92, і один суб'єкт попередньо уже мав мутацію інтегрази, і вірогідно, раніше отримував інтегразу або був інфікований вірусом, стійким до інгібіторів інтегрази. Мутація R263K також була селекційована in vitro (див. вище).

В умовах резистентності до інгібіторів інтегрази (дослідження ВІКІНГ-3) у 32 хворих визначеної протоколом вірусологічної невдачі (PDVF) та з парними генотипами (усі приймали долутегравір 50 мг два рази на день + оптимізовані фонові агенти), через 24 тижні через 24 тижні були селекційовані такі мутації: 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 / P (n = 4), і N155H (n = 1) і E157E / Q (n = 1). Раптова резистентність лікувальним інгібіторам інтегрази зазвичай з'являлася у пацієнтів з історією Q148-мутації (базової або історичної). У інших п'яти суб'єктів спостерігався PDVF між 24 і 48 тижнями, і 2 з них мали раптові мутації. Виникаючи в наслідок лікування мутації або суміші мутацій, що спостерігаються, були L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Вплив на електрокардіограми

Жодних відповідних ефектів не зареєстровано на інтервалі QT, при дозах, що перевищують клінічну приблизно в три рази.

Клінічна ефективність і безпека

Раніше неліковані пацієнти

Ефективність долутегравіру у ВІЛ-інфікованих, раніше нелікованих суб'єктів заснована на аналізі 96-тижневих даних двох рандомізованих, міжнародних, подвійно-сліпих, активно-контрольованих клінічних випробувань, SPRING-2 (ING113086) і SINGLE (ING114467). Це підкріплено даними 48 тижнів відкритого рандомізованого і активно-контрольованого дослідження ФЛАМІНГО (ING114915). У SPRING-2, 822 дорослих були рандомізовані та отримували, щонайменше, одну дозу або долутегравіру 50 мг один раз на день або ралтегравіру (RAL) 400 мг два рази на день, обидва вводилися або з ABC / 3ТС або TDF / FTC. На вихідних умовах, середній вік пацієнтів склав 36 років, 14% з них були жінки, 15% не білі, 11% були коінфіковані гепатитом В та/або С та 2% були CDC класу С, ці характеристики були аналогічними у групах лікування.

В SINGLE, 833 суб'єкти були рандомізовані та отримували, щонайменше, одну дозу долутегравіру 50 мг один раз на день з фіксованою дозою абакавір-ламівудину (DTG + ABC/3ТС) або з фіксованою дозою ефавіренц-тенофовір-емтрицитабіну (EFV/TDF/FTC). На вихідних умовах, середній вік пацієнтів склав 35 років, 16% були жінками, 32% не білі, 7% були коінфіковані гепатитом С та 4% були CDC класу С, ці характеристики були аналогічними у групах лікування.

Первинна гранична точка та інші результати на 48-й тиждень (в тому числі результати по ключовому вихідному коваріату) для SPRING-2 і SINGLE наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Звіт у дослідженні SPRING-2 і SINGLE після 48 тижнів (снєпшот-алгоритм, <50 копій/мл)

	SPRING-2		SINGLE	
	Долутегравір 50 мг один раз на день + 2 NRTI N= 411	RAL 400 мг двічі на день + 2 NRTI N= 411	Долутегравір 50 мг + ABC/3ТС один раз на день N= 414	EFV/TDF/FTC один раз на день N= 419
ВІЛ-1 RNA <50 копій/мл	88%	85%	88%	81%
Диференціація у лікуванні*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)		7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Відсутність вірусологічної	5%	8%	5%	6%
ВІЛ-1 RNA <50 копій/мл по вихідному коваріату				
Вихідне вірусне навантаження (клітин / мл)				
≤100,000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Вихідний CD4+ (клітин/мм ³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 до <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI-основа				
ABC/3ТС	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	NA	NA
	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	NA	NA
Стать				
Чоловіча	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Жіноча	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Раса				
Білі	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афро-американці/афро-нащадки/інші	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Вік (років)				
<50	324 / 370 (88%)	312 / 365 (85%)	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	37 / 41 (90%)	39 / 46 (85%)	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
Середня CD4 зміна від початкового рівня	230	230	246‡	187‡

* З урахуванням вихідних факторів стратифікації.
† Включає суб'єктів, які змінили BR на новий клас або змінений BR не допущений відповідно до протоколу, або через недостатню ефективність до 48 тижня (для SPRING-2 тільки), суб'єктів, які перервали лікування до 48 тижня через відсутність або втрату ефективності і суб'єктів, які ≥50 копій у вікні 48-го тижня.
‡ Скоригована середня різниця лікування була статистично значущою (p<0.001)

На 48-му тижні, долутегравір не поступався ралтегравіру в дослідженні SPRING-2, а в дослідженні SINGLE долутегравір + ABC / 3ТС був кращий за ефавіренц / TDF/FTC (p = 0,003), таблиця 3 вище. В SINGLE, середній час на супресію вірусу був менший у пацієнтів, що приймали долутегравір (28 проти 84 днів, (p <0,0001, аналіз попередньо визначений і скоригований для кратності).

На 96-му тижні результати відповідали тим, що спостерігались на 48-й тиждень. В SPRING-2, долутегравір також не поступався ралтегравіру (вірусне навантаження пацієнтів 81% проти 76%), та з середньою зміною CD4-рахунку 276 проти 264 клітин/мм³, відповідно. В SINGLE, долутегравір + ABC / 3ТС також був сильніший за ETC / TDF / FTC (супресія вірусу в 80% проти 72%, диференціація лікування - 8,0% (2.3, 13.8), p = 0,006, і з середньою зміною CD4-рахунку 325 проти 281 клітин/мм³, відповідно.

У ФЛАМІНГО (ING114915), відкритому, рандомізованому і активно-контрольованому дослідженні, 484 ВІЛ-1 інфіковані, не ліковані раніше антиретровірусними препаратами дорослі отримували одну дозу або долутегравір 50 мг один раз на день (n = 242) або дарунавір/ритонавір (DRV/r) 800 мг/100 мг один раз на день (n = 242), обидва вводилися або з ABC / 3ТС або TDF / FTC. За вихідних умов, середній вік пацієнтів склав 34 роки, 15% становили жінки, 28% не білі, 10% були коінфіковані

гепатитом В та/або С, і 3% були CDC класу С; ці характеристики були аналогічними у групах лікування. Вірусологічна супресія (РНК ВІЛ-1 <50 копій/мл) у долутегравір-групи (90%) перевершувала DRV/г групи (83%) наприкінці 48 тижнів. Скоригована диференціація у пропорції і та 95% CI були 7,1% (0,9, 13,2), $p = 0,025$.

Раптова лікувальна резистентність у нелікованих пацієнтів, із раніше невдалим лікуванням

Через 96 тижнів у SPRING-2 і SINGLE, і через 48 тижнів терапії в дослідженні ФЛАМІНГО, будь-яких випадків раптової резистентності до інгібіторів інтегрази або NRTI-класу у засобах, що містили долутегравір, не спостерігалось. Щодо засобів-компараторів, то відсутність резистентності мало місце також при лікуванні пацієнтів, які отримували DRV/г у ФЛАМІНГО. У SPRING-2, чотири пацієнти з RAL-засобами мали негативні результати з більшістю NRTI-мутацій і один - з резистентністю до ралтегравіру; в SINGLE, шість пацієнтів, що приймали ETC / TDF / FTC, мали негативний результат з мутаціями, пов'язаними з резистентністю до NNRTI, і в одного розвинулась загальна NRTI-мутація.

Пацієнти з попереднім невдалим лікуванням, але без резистентності інгібіторам інтегрази

У міжнародному поліфокусному, подвійно-сліпому дослідженні SAILING (ING111762), 719 дорослих, інфікованих ВІЛ-1, раніше підданих антиретровірусній терапії (АРТ), були рандомізовані і отримували або долутегравір 50 мг один раз на день або ралтегравір 400 мг два рази на день з дослідником обраного фоновому режиму, що складався з щонайбільш 2-х агентів (в тому числі щонайменше один повністю активний агент). Згідно з вихідними умовами, середній вік пацієнтів склав 43 роки, 32% становили жінки, 50% не білі, 16% мали коінфекції гепатиту В та/або С, і 46% були CDC класу С. Всі пацієнти мали принаймні два класи АРТ-резистентності, і 49% пацієнтів мали принаймні 3 класи АРТ-резистентності, згідно з вихідними умовами.

Результати 48 тижнів (в тому числі, результати по ключовому вихідному коваріату) дослідження SAILING наведені в таблиці 4.

Таблиця 4 Реакції в SAILING через 48 тижнів (снєпшот-алгоритм моментальних знімків, <50 копій / мл)

	Долутегравір 50 мг один раз на день + BR N=354§	RAL 400 мг двічі на день + BR N=361§
ВІЛ-1 РНК <50 копій/мл	71%	64%
Зкоригована диференціація лікування†	7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)	
Відсутність вірусологічної реакції	20%	28%
ВІЛ-1 РНК <50 копій/мл базового коваріату		
Базове вірусне завантаження (копій/мл)		
≤50,000 копій/мл	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50,000 копій/мл	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Базовий CD4+ (клітин/мм3)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 до <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 до <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Фоновий режим		
Рахунок Генотипічної Сприйнятливості <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Рахунок Генотипічної Сприйнятливості * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Застосування ДРВ у фоновому режимі		
Без використання ДРВ	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Використання ДРВ при первинних РІ-мутаціях	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Використання ДРВ без первинних РІ-мутацій	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Стать		
Чоловіки	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Жінки	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Раса		
Білі	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Афро-американці/Африканського походження/інші	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Вік (років)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Підтип ВІЛ		
Клад В	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Клад С	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Інший†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Середнє зростання CD4+ Т клітин (клітин/мм3)	162	153

‡ З урахуванням вихідних факторів стратифікації.
§ 4 суб'єкти були виключені з аналізу ефективності з метою забезпечення цілісності даних на місці дослідження
* Оцінка генотипічної сприйнятливості (ГСС) була визначена як загальна кількість АРТ в BR, до якого вірусний ізолят суб'єкта показав сприйнятливості на вихідному рівні на основі генотипічних випробувань резистентності.
† Інші класи включають: комплекси (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), та інші <10.



У дослідженні SAILING, вірусологічна супресія (ВІЛ-1 РНК <50 копій / мл) у засобі Долутегравір Таблетки (71%) статистично перевершувала засіб ралтегравір (64%) на 48 тижні ($p = 0,03$). Статистично менше випробовуваних мали негативний результат терапії з причинений раптовою лікувальною резистентністю інгібітору інтегрази при введенні Долутегравір Таблеток (4/354, 1%), ніж при введенні ралтегравіру (17/361, 5%) ($p = 0,003$) (див. вище розділ про резистентність in vivo для більш докладної інформації).

Пацієнти з попереднім невдалим лікуванням, що включало інгібітори інтегрази (і резистентність до інгібіторів інтегрази)

У багатофокусному, немаскованому, однопредпаратному дослідженні ВІКІНГ-3 (ING112574), ВІЛ-1-інфіковані дорослі, що раніше проходили АРТ-терапію з вірусологічної невдачею і поточними або історичними свідченнями ралтегравір- та/або елвітегравір- резистентності, отримували Долутегравір Таблетки 50 мг два рази на день з поточним негативним фоном протягом 7 днів, але з оптимізованою фоною ART з 8-го дня. В дослідження було включено 183 хворих, 133 з INI-резистентністю при скринінгу і 50 тільки з історичними свідченнями резистентності (та не при скринінгу). Ралтегравір/елвітегравір був частиною поточного неефективного режиму в 98 з 183 пацієнтів (частина попередніх незадовільних терапій в цілому). Згідно з вихідними умовами, середній вік пацієнтів склав 48 років, 23% були жінки, 29% не білі, і 20% мали ко-інфекції гепатиту В та/або С. Середня початкова CD4 + склала 140 клітин/мм³, середня тривалість попередньої АРТ була 14 років, а 56% були CDC класу С. Суб'єкти мали множинну резистенцію класу АРТ на початковому етапі: 79% мало ≥ 2 NRTI, 75% ≥ 1 NRTI, і 71% ≥ 2 PI основних мутацій; 62% мали не-R5-вірус.

Середня зміна від базового значення в РНК ВІЛ на 8 день (первинна кінцева точка) була $-1.4 \log_{10}$ копій / мл (95% CI $-1,3$ – $-1.5 \log_{10}$, $p < 0,001$). Реакція була пов'язана з базовим шляхом INI-мутації, як показано в таблиці 5.

Базові параметри		DTG 50 мг BID N=88*		
	n	Середня (SD) плазма ВІЛ-1 RNA \log_{10} клітин/мл	Медіана	
Розрахована мутація групи по базовій лінії з постійним RAL / EVG				
Первинна мутація крім Q148H/K/Ra	48	-1.59 (0.47)	-1.64	
Q148+1 вторинна мутація b	26	-1.14 (0.61)	-1.08	
Q148+ ≥ 2 вторинні мутації b	14	-0.75 (0.84)	-0.45	

* 398 осіб, що приймали RAL/EVG як складову поточного невдалого режиму, 88 мали чутливі первинні INI-мутації на перший день, а на восьмий день – ВІЛ-1 RNA результат для оцінки а включали первинні IN-резистентні мутації N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q б Вторинні мутації починаючи з G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

Таблиця 5.

Вірусологічні реакції (8-й день) після 7 днів функціональної монотерапії, у пацієнтів з RAL / EVG як складовою поточного невдалого режиму, VIKING 3

У пацієнтів без первинної мутації на початковому рівні (N = 60) (тобто RAL / EVG не є складовою поточної неефективної терапії) на 8-й день спостерігалось зниження вірусного навантаження на рівні $1,63 \log_{10}$.

Після функціональної фази монотерапії, пацієнти мали нагоду реоптимізувати свій фоновий режим, коли це було можливим. Загальний рівень реакції через 24 тижні терапії, 69% (126/183), в цілому підтримується через 48 тижнів на рівні 116 з 183 (63%) пацієнтів з ВІЛ-1 РНК <50с / мл (ITT-E, алгоритм моментальних знімків). При виключення пацієнтів, які припинили лікування з причин, не пов'язаних з ефективністю, і тих, із значними відхиленнями від протоколу (неправильним дозуванням долутегравіру, прийомом заборонених спільних ліків), а саме, «Суккупний Вірусологічний Результат (ВР)», відповідні рівні реакцій були 75% (120/161, тиждень 24) і 69% (111/160, тиждень 48).

Реакція була нижчою, коли Q148-мутація присутня на початку та, зокрема, за наявності ≥ 2 вторинних мутацій, Таблиця 6. Загальна оцінка чутливості (ЗОЧ) на тлі оптимізованого фонового режиму (ОФР) не була пов'язана ні з реакцією на 24-му тижні, ні з реакцією на 48-му тижні.

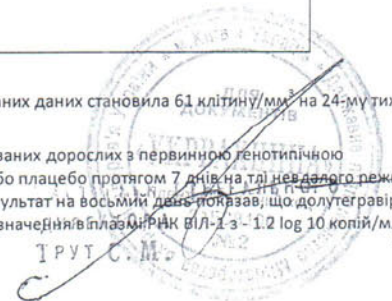
Таблиця 6. Реакція базової резистентності, VIKING-3. ВР Сукупність (ВІЛ-1 РНК <50 с/мл, снєпшот-алгоритм)

	Тиждень 24-й (N=161)					Тиждень 48-й (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
Отримані групи IN-мутацій						
Відсутні первинні IN-мутації 1	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Первинні мутації, інші за Q148H/K/R2	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 Вторинна мутації b	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 Вторинні мутації b	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

1 Тільки історичні або фенотипічні свідчення INI-резистентності.
2 N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
3 G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: поєднана генотипічна та фенотипічна резистентність (Чиста оцінка Monogram Biosciences)

Середня зміна кількості CD4 + Т-клітин в порівнянні з початковим значенням для VIKING-3 на основі спостережуваних даних становила 61 клітин/мм³ на 24-му тижні та 110 клітин/мм³ на 48 тижні.

У подвійно-сліпому, плацебо-контрольованому ВІКІНГ-4 дослідженні (ING116529), 30 ВІЛ-1-інфікованих, АРТ-лікованих дорослих з первинною генотипічною резистентністю до INIS при Скринінгу, були рандомізовані для отримання долутегравіру 50 мг два рази на день або плацебо протягом 7 днів на тлі невдалого режиму недостатності, з наступною «відкритою» фазою під час якої усі суб'єкти отримували долутегравір. Попередній результат на восьмий день показав, що долутегравір 50 мг два рази на день був кращий за плацебо, з коригованою середньою різницею обробки для зміни від базового значення в плазмі РНК ВІЛ-1 з $-1,2 \log_{10}$ копій/мл



(95% CI -1.5 – -0.8log10 копій/мл, $p < 0,001$). Результати на восьмий день у цьому плацебо-контрольованому дослідженні були повністю відповідні тим, які спостерігалися в VIKING-3 (не плацебо-контрольованому), включаючи базові категорії резистентності інгібіторам інтегрази.

Діти

У фазі I/II 48 тижневого багаточасового відкритого дослідження (P1093 / ING112578), фармакокінетичні параметри, безпека, переносимість та ефективність Долутегравіру Таблеток оцінювалися у комбінаційному режимі у ВІЛ-1-інфікованих підлітків.

Через 24 тижні, 16 з 23 (70%) підлітків (12 -18 років), які отримували Долутегравіру Таблетки один раз на день (35 мг $n = 4$, 50 мг $n = 19$) та OBR, досягли вірусного навантаження < 50 копій/мл. Чотири суб'єкти мали вірусологічну невдачу, жоден з яких не мав INI-резистентності на час вірусологічної недостатності.

Європейське агентство з лікарських засобів відклала зобов'язання представити результати досліджень Долутегравіру Таблеток на дітях у віці від 4-х тижнів до 12 років з ВІЛ-інфекцією (дивись розділ 4.2 для отримання інформації про педіатричне використання).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетика долутегравіру подібна у здорових і ВІЛ-інфікованих суб'єктів. РК-варіабельність долутегравіру є низькою або поміжною. У дослідженнях Фази I у здорових суб'єктів, міжсуб'єктний CVB% для AUC і C_{max} коливалася від ~ 20 до 40% і C від 30 до 65% у всіх дослідженнях. Міжсуб'єктна РК-варіабельність долутегравіру була вище у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, ніж у здорових суб'єктів. Внутрішньосуб'єктна варіабельність (CVW%) нижча за міжсуб'єктну варіабельність.

Абсорбція

Долутегравіру швидко всмоктується після перорального введення, з середнім T_{max} от 2-х до 3-х годин після введення таблетки.

Їжа збільшувала ступінь і уповільнювала швидкість поглинання долутегравіру. Біодоступність долутегравіру залежить від змісту їжі: низький, середній і високий процент жиру в їжі збільшив показник AUC (0- ∞) долутегравіру на 33%, 41% і 66%, збільшив C_{max} на 46%, 52% і 67%, збільшив T_{max} до 3, 4 і 5 годин з 2-х годин при прийомі натщесерце, відповідно.

Це збільшення може бути клінічно значущим при наявності певної резистентності до інгібіторів інтегрази. Тому, Долутегравіру Таблетки рекомендується приймати з їжею пацієнтам, інфікованим ВІЛ, з резистентністю до інгібіторів інтегрази (дивись розділ 4.2).

Абсолютну біодоступність долутегравіру не встановлено.

Розповсюдження

Долутегравіру щільно зв'язується ($> 99\%$) із білками плазми людини, згідно з лабораторними дослідженнями. Уявний об'єм розподілу становить від 17 л до 20 л у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, у відповідності до аналізу фармакокінетики. Зв'язування долутегравіру з білками плазми не залежить від концентрації долутегравіру. Загальне співвідношення концентрації радіоактивності у крові і плазмі, пов'язаної з препаратом, в середньому складає від 0,441 до 0,535, що вказує на мінімальний зв'язок радіоактивності з клітинними компонентами крові. Незв'язана фракція долутегравіру в плазмі підвищується при низьких рівнях сироваткового альбуміну (< 35 г/л), що спостерігається у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки.

Долутегравіру присутній в спинномозковій рідині (CSF). У 13 суб'єктів, нелікованих раніше стабільним долутегравіром, також приймаючих абакавір / ламівудин, концентрація долутегравіру в спинномозковій рідині в середньому складала 18 нг/мл (рівень є порівняним з незв'язаною концентрацією в плазмі, і вищим за IC 50).

Долутегравіру присутній в жіночих і чоловічих статевих шляхах. Показник AUC у шийко-вагінальній рідині, тканині шийки матки і вагінальній тканині був на рівні 6-10% концентрації у плазмі у стані спокою. Показник AUC в спермі склав 7%, та в ректальній масі на рівні 17% концентрації у плазмі у стані спокою.

Біотрансформація

Долутегравіру в основному метаболізується шляхом глюкуронідації через UGT1A1 з незначним компонентом CYP3A. Долутегравіру є домінуючим циркулюючим з'єднанням в плазмі крові; ниркове виведення незміненої активної речовини є низьким ($< 1\%$ від дози). П'ятдесят три відсотки загальної пероральної дози виводиться в незміненому вигляді з калом. Невідомо, чи відбувається це повністю або частково через неабсорбцію або жовчовиділення глюкуронового кон'югату, який може розщеплюватись з утворенням вихідної сполуки в просвіті кишечника. Тридцять два відсотки від загальної пероральної дози виводиться з сечею, у якості ефіру глюкуроніду долутегравіру (18,9% від загальної дози), N-деалкілювання метаболіту (3,6% від загальної дози) і метаболіту, утвореного шляхом окислення бензиловим вуглецем (3,0% від загальної дози).

Лікарська взаємодія

In vitro, долутегравіру не показав ані прямого ані слабого інгібування (IC 50 > 50 мкм) ферментів P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридину дифосфату глюкорозилу трансферази (BCT) 1A1 або UGT2B7, або транспортерів Pgp, BCRP, Vser, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 або MRP4. In vitro, долутегравіру не викликав CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4. На підставі цих даних, не очікується впливу долутегравіру на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами основних ферментів або транспортерів (дивиться розділ 4.5).

In vitro, долутегравіру не є субстратом людського OATP 1B1, 1B3 OATP або OCT 1.

Розпад

Долутегравіру має період напіврозпаду ~ 14 годин. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів очевидний кліренс при пероральному прийманні препарату (CL/F) становить приблизно 1 л/год., згідно з даними аналізу популяційної фармакокінетики.

Лінійність/нелінійність. Лінійність фармакокінетики долутегравіру залежить від дози і лікарської форми. Після перорального введення таблеток, звичайно, долутегравіру виявляв нелінійну фармакокінетику менш, ніж пропорційне збільшення концентрації в плазмі від 2 до 100 мг; однак присутність долутегравіру збільшується пропорційно у 25 мг- до 50 мг-містких таблетках. Вплив препарату протягом 24 годин збільшився приблизно удвічі в порівнянні з 50 мг один раз на день.

Фармакокінетичні / фармакодинамічні взаємовідносини

У рандомізованих дослідженнях з метою визначення оптимальних доз, ВІЛ-1-інфіковані пацієнти, що отримували монотерапію долутегравіром (ING111521), продемонстрували швидку і від дозозалежну протівірусну активність, із середнім зниженням РНК ВІЛ-1 до 2,5 log10 на 11-й день для дози 50 мг дози. Цю протівірусну реакцію спостерігали від 3 до 4 днів після останньої дози 50 мг.

Особливі групи пацієнтів

Діти

Фармакокінетика долутегравіру в 10 ВІЛ-1-інфікованих підлітків з досвідом антиретровірусної терапії (12-18 років) показала, що долутегравіру таблетки 50 мг один раз на день перорально виявились порівняними у ефективності з долутегравіром у дорослих, які отримували долутегравіру таблетки 50 мг перорально один раз на день.

Люди похилого віку

Популяційний фармакокінетичний аналіз долутегравіру з використанням даних ВІЛ-1-інфікованих дорослих показав відсутність будь-якого клінічно значущого впливу віку на дію долутегравіру.

Фармакокінетичні дані щодо долутегравіру у суб'єктів старше 65 років обмежені.

Ниркова недостатність

Нирковий кліренс незміненої активної речовини є найменш значущим шляхом виведення долутегравіру. Дослідження фармакокінетики долутегравіру проводили у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (CLcr < 30 мл / хв.) і, відповідно, здорових людей. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю вплив долутегравіру був знижений приблизно на 40%. Механізм зниження невідомий. Коригування дозування вважається необхідним для пацієнтів з порушенням функції нирок. Долутегравіру Таблетки не були вивчені у хворих на діаліз.

Печінкова недостатність

Долутегравіру насамперед метаболізується і виводиться печінкою. Одноразову дозу 50 мг долутегравіру вводили 8 пацієнтам з помірним порушенням функції печінки (Чайльд-Пью класу В) і 8 здоровим дорослим. У той час, як загальна концентрація долутегравіру в плазмі була схожою, спостерігалася 1,5-2-кратне збільшення незв'язаного впливу долутегравіру у пацієнтів з помірним порушенням функції печінки у порівнянні зі здоровим контролем. Коригування дозування вважається необхідним для пацієнтів з легкою та поміжною печінковою недостатністю. Вплив ефекту важкої печінкової недостатності на фармакокінетику Долутегравіру Таблеток не вивчений.

Поліморфізм ферментів, метаболізуючих препарат

Немає доказів того, що загальний поліморфізм ферментів, метаболізуючих препарат, змінює фармакокінетику долутегравіру в клінічно значущому ступені. У мета-аналізі з використанням зразків фармакогенетики, зібраних в ході клінічних досліджень у здорових суб'єктів, суб'єктів з UGT1A1 ($n = 7$) генотипами, які демонструють

поганий долутегравір-метаболізм, мали 32%-нижчий кліренс долутегравіру і на 46% вищий показник AUC в порівнянні з суб'єктами з генотипами, асоційованими з нормальним метаболізмом через UGT1A1 (n = 41).

Стать

Популяційний РК-аналіз з використанням об'єднаних фармакокінетических даних з Фази IIb і Фази III у дорослих показав клінічно значимий вплив статі на дію долутегравіру.

Раса

Популяційний РК-аналіз з використанням об'єднаних фармакокінетических даних з Фази IIb і Фази III у дорослих не показав клінічно значимого ефекту раси на дію долутегравіру. Фармакокінетика долутегравіру при введенні одноразової дози перорально японським випробуваним виглядала подібно до спостережуваних параметрів у західних (США) випробуваних.

Коінфекція гепатиту В або С

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що вірус коінфекції гепатиту С не мав клінічно значимого впливу на дію долутегравіру. Є обмежені дані щодо хворих коінфекцією гепатиту В.

6. Фармацевтичні характеристики

6.1 Допоміжні речовини

Ядро таблетки:

Манніт, мікрокристалічна целюлоза, повідон, натрію крохмаль, натрію стеарилфумарат.

Покриття плівки:

Полівінілхлорид, макрогол 3350, діоксид титану, тальк, оксид заліза червоний.

6.2 Несумісність

Не заповнюється.

6.3 Термін придатності

24 місяці.

6.4 Особливі запобіжні заходи при зберіганні

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

6.5 Упаковка

ПЕВТ-контейнер, що містить 30 таблеток.

6.6 Інструкція з використання і поводження

Особливі вимоги відсутні.

7. ВЛАСНИК ТОРГІВЕЛЬНОЇ МАРКИ

АУРОБІНДО

Ауробіндо Фарма Лімітед,

Індія

8. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ: 25.05.2015

Прочитайте весь цей буклет ретельно, перш ніж почати приймати ліки, так як він містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цей буклет. Вам може знадобитися прочитати його знову.

- Якщо у вас є які-небудь додаткові запитання, зверніться до свого лікаря або фармацевта.

- Цей препарат призначений тільки для Вас. Не передавайте його іншим. Це може нашкодити їм, навіть якщо ознаки їх хвороби такі ж самі, як вашої.

- Якщо ви отримувате будь-які побічні ефекти, зверніться до свого лікаря або фармацевта. Це стосується будь-яких можливих побічних ефектів, не перерахованих в цьому буклеті. Дивіться розділ 4.

У цьому буклеті

1. Що таке Долутегравір Таблетки і для чого вони використовуються
2. Перед тим, як приймати Долутегравір Таблетки
3. Як приймати Долутегравір Таблетки
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Долутегравір Таблетки
6. Додаткова інформація

Долутегравір таблетки

Долутегравір Таблетки містять активний інгредієнт долутегравір. Долутегравір належить до групи антиретровірусних препаратів під назвою інгібітори інтегрази (ІНІ).

Долутегравір Таблетки використовуються для лікування ВІЛ-інфекції (вірус імунodefіциту людини) у дорослих і підлітків старше 12 років.

Долутегравір Таблетки не виліковують ВІЛ-інфекцію; вони зменшують кількість вірусу в організмі, і тримають його на низькому рівні. В результаті цього, вони також збільшують кількість CD4-клітин в крові. CD4-клітини – це тип білих кров'яних клітин, які відіграють важливу роль в наданні допомоги Вашому організму при боротьбі з інфекцією.

Не всі реагують на лікування Долутегравір Таблетками однаково. Ваш лікар має контролювати ефективність лікування.

Долутегравір Таблетки завжди використовуються в комбінації з іншими антиретровірусними ліками (комбінована терапія). Для того, щоб контролювати свою ВІЛ-інфекцію та зупинити погіршення хвороби, Ви повинні продовжувати приймати всі ліки, якщо тільки Ваш лікар не призначить Вам припинити приймати будь-які з них.

Власник торгової марки Долутегравір Таблеток:

M/s Ауробіндо Фарма Лімітед

Плот № 2: Майтри Віхар, Амеерпет, Хайдарабад - 500 038, Індія.

Виробник Долутегравір Таблеток: Ауробіндо Фарма Лімітед

Юніт-VII СЕЗ, ТСІІК, Плот № S1, S.№ 411, 425, 434, 435 та 458, Грін Індустріал Парк, Полепаллі Віладж, Джедчерла Мандал, Махабубнагар Дістрікт, Штат Теланганa, ІНДІЯ.

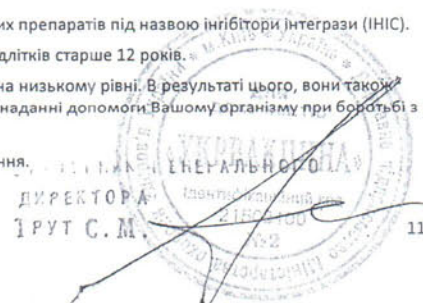
1. Що таке Долутегравір таблетки і для чого вони використовуються.

Долутегравір Таблетка містить активний інгредієнт долутегравір. Долутегравір належить до групи антиретровірусних препаратів під назвою інгібітори інтегрази (ІНІС).

Долутегравір Таблетки використовуються для лікування ВІЛ-інфекції (вірус імунodefіциту людини) у дорослих і підлітків старше 12 років.

Долутегравір Таблетки не виліковують ВІЛ-інфекцію; вони зменшують кількість вірусу в організмі, і тримають його на низькому рівні. В результаті цього, вони також збільшують кількість CD4-клітин в крові. CD4-клітини – це тип білих кров'яних клітин, які відіграють важливу роль в наданні допомоги Вашому організму при боротьбі з інфекцією.

Не всі реагують на лікування Долутегравір Таблетками однаково. Ваш лікар має контролювати ефективність лікування.



Долутеґравір Таблетки завжди використовуються в комбінації з іншими антиретровірусними ліками (комбінована терапія). Для того, щоб контролювати свою ВІЛ-інфекцію та зупинити погіршення хвороби, Ви повинні продовжувати приймати всі ліки, якщо тільки Ваш лікар не призначить Вам припинити приймати будь-які з них.
2. Перед тим, як приймати таблетки Долутеґравір

Не приймати Долутеґравір Таблетки:

- Якщо у Вас алергія на долутеґравір або будь-який з інших інгредієнтів цього препарату (перераховані в розділі 6).
 - Якщо Ви приймаєте препарат під назвою дофетилід (для лікування серця)
- Якщо Ви вважаєте, що будь-який з цих пунктів відноситься до Вас, повідомте свого лікаря.

Попередження і запобіжні заходи

Зверніть увагу на важливі симптоми

У деяких людей, що приймають препарати для лікування ВІЛ-інфекції, виникають інші симптоми, які можуть бути серйозними. До них відносяться:

- симптоми інфекції і запалення
- Болі, жорсткість і кісткові розлади в суглобах

Ви повинні знати про важливі ознаки та симптоми, за якими потрібно слідкувати у той час як ви приймаєте Долутеґравір Таблетки.

→ Прочитайте інформацію «Інші можливі побічні ефекти» в розділі 4 даного буклету.

Захистіть інших людей

ВІЛ-інфекція передається статевим шляхом при контакті з кимось, хто має інфекцію, або шляхом передачі інфікованої крові (наприклад, через голку для ін'єкцій). Ви все ще можете передати ВІЛ приймаючи цей препарат, хоча ризик знижується ефективною антиретровірусною терапією. Обговоріть з Вашим лікарем запобіжні заходи, необхідні для запобігання зараження інших людей.

Діти

Ці ліки не дають дітям у віці до 12 років, з масою тіла менше 40 кг або з ВІЛ-інфекцією, стійкою до впливу інших ліків, подібних Долутеґравір Таблеткам. Використання Долутеґравір Таблеток дітьми у віці до 12 до сих пір не вивчено.

Інші ліки і Долутеґравір Таблетки

Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте, недавно приймали або плануєте приймати будь-які інші ліки. Це стосується також галенові препарати та інші ліки, куплені без рецепта.

Не приймати Долутеґравір Таблетки спільно з наступними препаратами:

- дофетилід, який використовується для лікування захворювань серця.

Деякі ліки можуть впливати на ефект Долутеґравір Таблеток, або зробити більш імовірними побічні ефекти. Долутеґравір Таблетки також можуть впливати на ефект від деяких інших ліків.

Повідомте свого лікаря, якщо ви приймаєте будь-який з лікарських засобів з наступного списку:

- Метформін, для лікування діабету
- Препарати що мають назву антациди, для лікування розладу шлунку і печії. **Не приймайте антациди** протягом 6 годин перед прийомом Долутеґравір Таблеток, або, принаймні, 2 години після того, як ви прийняли їх. (Дивіться також розділ 3).
- Добавки кальцію, заліза і полівітамінів. **Не приймайте добавки кальцію, добавки заліза або полівітаміни** протягом 6 годин до прийому Долутеґравір Таблеток, або, принаймні, 2 години після того, як ви прийняли його. (дивіться також розділ 3).
- Етравірін, ефавіренс, фосампренавір/ритонавір, невірапін або тіпранаві/ритонавір для лікування ВІЛ-інфекції
- рифампіцин для лікування туберкульозу (ТБ) та інших бактеріальних інфекцій
- Фенітоїн і фенобарбітал, для лікування епілепсії
- Окскарбазепін і карбамазепін, для лікування епілепсії або біполярних розладів

Звіробій звичайний (*Hypericum perforatum*), рослинний лікарський засіб для лікування депресії

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо ви приймаєте будь-які з них. Ваш лікар може прийняти рішення скорегувати дозу або що потрібні додаткові аналізи.

Вагітність

Якщо Ви вагітні, якщо Ви завагітніли, або якщо ви плануєте мати дитину:

→ Поговоріть зі своїм лікарем про ризики та переваги прийняття Долутеґравір Таблеток.

Грудне вигодовування

Жінки, які є ВІЛ-позитивними, не повинні годувати дитину грудьми, тому що ВІЛ-інфекція може передаватися дитині через грудне молоко.

Є невідомим чи можуть складові Долутеґравір Таблеток потрапити в грудне молоко.

Якщо ви годуєте грудьми, або думаєте про годування грудьми:

→ Поговоріть з вашим лікарем негайно.

Керування транспортними засобами або механізмами

Долутеґравір Таблетки можуть викликати у Вас запаморочення й інші побічні ефекти, які роблять вас менш пильним.

→ Не можна керувати транспортними засобами або механізмами якщо Ви не впевнені, що Ви не під впливом цих ефектів.

3. Як приймати Долутеґравір таблетки

Завжди приймайте цей препарат лише так, як призначив лікар. Перевірте з лікарем або фармацевтом, якщо ви не впевнені.

- Звичайна доза становить одну таблетку 50 мг **один раз на день**; якщо Ви приймаєте деякі інші ліки (дивіться розділ 2, вище у цьому буклеті), доза становить одну таблетку 50 мг **два рази на день**, або
- Для лікування ВІЛ, який стійкий до інших лікарських засобів, подібних до Долутеґравір Таблеток, звичайна доза Долутеґравір Таблеток одна таблетка 50 мг **два рази на день**.

Ваш лікар буде приймати рішення щодо правильної дози Долутеґравір Таблеток для Вас.

Проковтніть таблетку з невеликою кількістю рідини. Долутеґравір Таблетки можна приймати з їжею або без.

Коли Долутеґравір Таблетки приймаються два рази на день, Ваш лікар може порадити приймати їх з їжею.

Застосування у дітей та підлітків

Діти та підлітки у віці від 12 до 17 років і вагою не менше 40 кг можуть приймати дорослу дозу – одну таблетку (50 мг) раз на день. Долутеґравір Таблетки не слід застосовувати у дітей та підлітків з ВІЛ-інфекцією, стійкою до впливу інших ліків, подібних Долутеґравір Таблеткам.

Антацидні препарати

Антациди, що використовуються для лікування розладів шлунку і печії, можуть зупинити абсорбцію Долутеґравір Таблеток Вашим тілом і зробити його менш ефективним.

Не приймайте антациди протягом 6 годин перед прийомом Долутеґравір Таблеток, або, принаймні, впродовж 2 годин після того, як ви прийняли їх. Інші лікарські засоби, що знижують кислотність, такі, як ранітидин і омепразол, можуть бути прийняті одночасно з Долутеґравір Таблетками.

→ Зверніться до свого лікаря для отримання подальших рекомендацій про прийняття препаратів зі зниження кислотності одночасно з Долутеґравір Таблетками.



Добавки, що містять кальцій, залізо або полівітаміни

Добавки, що містять кальцій, залізо або полівітаміни можуть зупинити поглинання Долутегравір Таблеток Вашим тілом і зробити його менш ефективним.

Не приймати добавки що містять кальцій, залізо або полівітаміни протягом 6 годин, перш ніж приймати таблетки Долутегравір Таблетки, або, по крайній мере 2 години після того, як ви прийняли його.

→ Зверніться до свого лікаря для отримання подальших рекомендацій про прийняття добавок, що містять кальцій, залізо або полівітаміни одночасно з Долутегравір Таблетками.

Якщо Ви перевищили дозу Долутегравір Таблеток, необхідно

Якщо ви прийняли забагато Долутегравір Таблеток, зверніться до лікаря або фармацевта за порадою. Якщо це можливо, покажіть їм пакет Долутегравір Таблеток.

Якщо Ви забули прийняти Долутегравір Таблетки

Якщо Ви вчасно не прийняли дозу, прийміть її, як тільки згадаєте. Але якщо чергова доза має прийматись протягом наступних 4-х годин, пропустіть дозу, яку не прийняли вчасно і прийміть наступну у звичайний час. Потім продовжити лікування, як і раніше.

→ Не слід приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Не зупиняйте прийом Долутегравір Таблеток без консультації із лікарем

Приймайте Долутегравір Таблетки весь час у відповідності до припису Вашого лікаря. Не зупиняйте прийом, якщо інше не приписано Вашим лікарем.

Якщо у вас є які-небудь додаткові питання, що стосуються використання цього препарату, зверніться до лікаря або фармацевта.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі інші ліки, цей препарат може викликати побічні ефекти, але не у всіх пацієнтів. Якщо Ви проходите лікування ВІЛ-інфекції, може бути важко визначити, чи є симптом побічним ефектом Долутегравір Таблеток або інших ліків, які ви приймаєте, або це є ефектом від самої ВІЛ-інфекції. **Тому дуже важливо повідомляти лікарів про будь-які зміни у своєму здоров'ї.**

Алергічні реакції

Це рідко спостерігається у людей, які приймають Долутегравір Таблетки. Симптоми включають в себе:

- Висип на шкірі
- Високу температуру (лихоманку)
- Нестачу енергії (втому)
- набряк, іноді – обличчя або рота (Квінке), викликаючи утруднення дихання
- болі в м'язах або суглобах.

→ Зверніться до лікаря негайно. Ваш лікар може прийняти рішення про проведення аналізів Вашої печінки, нирок або крові, і може приписати припинити приймати Долутегравір Таблетки.

Дуже поширені побічні ефекти

Можуть вразити більш ніж 1 з 10 людей:

- Головний біль
- Пронос
- Хворобливе самопочуття (нудота).

Поширені побічні ефекти

Можуть вразити до 1 з 10 людей:

- Висип
- Свербіж
- Хворобливий стан (блювота)
- Біль у шлунку (біль в животі)
- Дискомфорт у животі (абдомінальний)
- Безсоння
- Запаморочення
- Аномальні сни
- Депресія (почуття глибокої печалі і нікчемності)
- Недолік енергії (втома)
- Гази (метеоризм)
- Підвищення рівня ферментів печінки
- Підвищення рівня ферментів, які продукуються в м'язах (креатинфосфокинази).

Незвичайні побічні ефекти

Вони можуть торкнутися до 1 з 100 чоловік:

- Запалення печінки (гепатит)
- суїцидальні думки і поведінка (особливо у пацієнтів, у яких були депресії або психічні проблеми зі здоров'ям раніше)

Якщо ви отримуете будь-які побічні ефекти

→ Зверніться до свого лікаря. Це стосується також будь-яких можливих побічних ефектів, не перерахованих у цьому буклеті.

Інші можливі побічні ефекти

Люди, які проходять комбіновану терапію ВІЛ, можуть отримати інші побічні ефекти.

Симптоми інфекції і запалення

Люди з просунутою стадією ВІЛ-інфекції (СНІД) мають слабку імунну систему, і більш схильні до розвитку серйозних інфекцій (опортуністичних інфекцій). Такі інфекції можуть бути «мовчазними», та не виявляться слабкою імунною системою до початку лікування. Після початку лікування, імунна система стає сильнішою, і може атакувати інфекції, що може викликати симптоми інфекції або запалення. Симптоми зазвичай включають лихоманку, а також деякі з наступних:

- Головний біль
- Біль в животі
- Утруднене дихання

У рідкісних випадках, коли імунна система стає сильнішою, також можуть бути вражені здорові тканини тіла (аутоімунні порушення). Симптоми аутоімунних порушень можуть розвиватися кілька місяців після того, як ви почнете приймати препарати для лікування ВІЛ-інфекції. Симптоми можуть включати в себе:

- Серцебиття (швидкий або нерегулярний пульс) або тремор
- Гіперактивність (надмірні занепокоєння і рух)
- Слабкість, починаючи з рук і ніг, просуваючись вгору впродовж тіла.



Якщо у Вас з'явилися будь-які симптоми інфекції або запалення, або якщо ви помітили будь-які з перерахованих вище симптомів:

→ **Негайно повідомте свого лікаря.** Не приймайте інші ліки проти інфекцій без консультації лікаря.

Біль, жорсткість і кісткові розлади у суглобах

В деяких людей, що проходять комбіновану терапію ВІЛ-інфекції, розвивається стан, що має назву остеонекроз. За цього стану, частини кісткової тканини гинуть через зменшення кровопостачання кістки. Виявлення цього стану є більш ймовірним у людей:

- Якщо вони проходили комбіновану терапію протягом тривалого часу
- Якщо вони також приймали протизапальні препарати, що мають назву кортикостероїди
- Якщо вони вживають алкоголь
- Якщо їх імунна система дуже слабка
- Якщо вони мають надлишкову вагу.

Ознаки остеонекрозу включають в себе:

- Скутість у суглобах
- Болі та дискомфорт у суглобах (особливо у стегні, коліні або плечі)
- Складність руху.

Якщо ви помітили будь-які з цих симптомів:

→ **Повідомте свого лікаря.**

5. Як зберігати Долутегравір Таблетки

Тримайте цей препарат поза полем зору дітей і в недоступних для них місцях.

Не використовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного після «EXP» на коробці та пляшці.

Цей препарат не вимагає яких-небудь спеціальних умов зберігання.

Не викидайте будь-які ліки через стічні води або з побутовими відходами. Зпитайте Вашого фармацевта, як викинути ліки, які Ви більше не використовуєте. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Додаткова інформація

Що містять Долутегравір Таблетки

- Активна речовина – долутегравір. Кожна таблетка містить натрію долутегравір в еквіваленті до 50 мг долутегравіру.
- Іншими інгредієнтами таблетки є маніт, мікрокристалічна целюлоза, повідон, натрію крохмалю гліколят, натрію стеарилфумарат.
- Іншими інгредієнтами в плівковому покритті таблетки є полівініловий спирт, макрогол 3350, діоксид титану, тальк, оксид заліза червоний.

Вигляд Долутегравір Таблеток і зміст упаковки

Долутегравір Таблетки мають червонувато-коричневий колір, є круглими, двоопуклими, вкритими оболонкою таблетками з гравіруванням «Т більш 50» на одному боці та гладкими з іншого боку.

Таблетки з плівковим покриттям випускаються в пляшках, що містять 30 таблеток.

Звітність про побічні ефекти

Для отримання будь-якої інформації про даний лікарський засіб, будь ласка, зверніться до місцевого представника власника торгової марки.

«Якщо ви помітили будь-який побічний ефект(ти) з використанням цього препарату, будь ласка, негайно повідомте про це через Інтернет за наступною адресою електронної пошти: pharmacovigilance@aurobindo.com».

ДЕРЖАВНЕ АГЕНТСТВО
УКРАЇНИ З ЛІКАРСТВОВАНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

ДОКУМЕНТ

ВІВ'ЯКЦИНА

ІДЕНТИФІКАЦІЙНИЙ КОД
21502100

№2

УБЕЗПЕЧЕНОГО

ІНФЕКТОЛОГ
ІРИТ С. М.

Інформація про застосування лікарського засобу, затверджена згідно з нормативними вимогами ВООЗ	До реєстраційного посвідчення № <u>UA/16080/01/01</u> Від <u>12.06.2017</u>
---	---

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS
DOLUTEGRAVIR TABLETS 50 mg

1. Name of the Finished Pharmaceutical Product

Dolutegravir Tablets 50 mg

2. Qualitative and quantitative composition

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

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Dolutegravir Tablets are reddish brown colored, round, biconvex, film coated tablets debossed with 'T over 50' on one side and plain on the other side.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

Dolutegravir Tablets is indicated in combination with other anti-retroviral medicinal products for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults and adolescents above 12 years of age.

4.2 Posology and method of administration

Dolutegravir Tablets should be prescribed by physicians experienced in the management of HIV infection.

Posology

Adults

Patients infected with HIV-1 without documented or clinically suspected resistance to the integrase class

The recommended dose of dolutegravir is 50 mg (one tablet) orally once daily.

Dolutegravir Tablets should be administered twice daily in this population when co-administered with some medicines (e.g. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, or rifampicin). Please refer to section 4.5.

Patients infected with HIV-1 with resistance to the integrase class (documented or clinically suspected)

The recommended dose of dolutegravir is 50 mg (one tablet) twice daily. The decision to use dolutegravir for such patients should be informed by the integrase resistance pattern (see section 5.1).

Co-administration of Dolutegravir Tablets with some medicines should be avoided in this population (e.g. efavirenz, nevirapine, tipranavir/ritonavir, or rifampicin). Please refer to section 4.4 and 4.5.

Missed doses

If the patient misses a dose of Dolutegravir Tablets, the patient should take Dolutegravir Tablets as soon as possible, providing 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 simply resume the usual dosing schedule.

Adolescents aged 12 and above

In adolescents (aged from 12 to 17 years and weighing at least 40 kg) infected with HIV-1 without resistance to the integrase class, the recommended dose of dolutegravir is 50 mg once daily.

Elderly

There are limited data available 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 dosage adjustment is required in patients with mild, moderate or severe (CrCl < 30 mL/min, not on dialysis) renal impairment. No data are available in subjects receiving dialysis although differences in pharmacokinetics are not expected in this population (see section 5.2).

Hepatic impairment

No dosage adjustment is required in 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 (see section 5.2).

Paediatric population

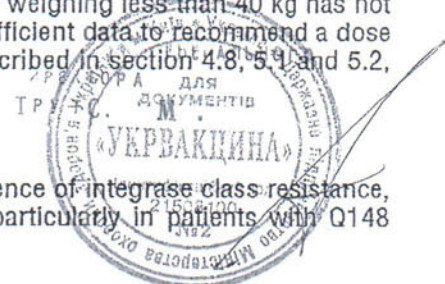
The safety and efficacy of Dolutegravir Tablets in children aged less than 12 years or weighing less than 40 kg has not yet been established. In the presence of Integrase inhibitor resistance, there are insufficient data to recommend a dose for Dolutegravir Tablets in children and adolescents. Currently available data are described in section 4.8, 5.1 and 5.2, but no recommendation on a posology can be made.

Method of administration

Oral use.

Dolutegravir Tablets can be taken with or without food (see section 5.2). In the presence of integrase class resistance, Dolutegravir Tablets should preferably be taken with food to enhance exposure (particularly in patients with Q148 mutations) (see section 5.2).

4.3 Contraindications



Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Co-administration with dofetilide (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Integrase class resistance of particular concern

The decision to use dolutegravir in the presence of integrase class resistance should take into account that the activity of dolutegravir is considerably compromised for viral strains harbouring Q148+ \geq 2 secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (see section 5.1). To what extent dolutegravir provides added efficacy in the presence of such integrase class resistance is uncertain.

Hypersensitivity reactions

Hypersensitivity reactions have been reported with dolutegravir, and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including severe liver reactions. Dolutegravir and other suspect agents should be discontinued immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by raised liver enzymes, fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, eosinophilia, angioedema). Clinical status including liver aminotransferases and bilirubin should be monitored. Delay in stopping treatment with dolutegravir or other suspect active 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 at the time of institution of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first few weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections, and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution, however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

Liver biochemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some hepatitis B and/or C co-infected patients at the start of dolutegravir therapy. Monitoring of liver biochemistries is recommended in patients with hepatitis B and/or C co-infection. Particular diligence should be applied in initiating or maintaining effective hepatitis B therapy (referring to treatment guidelines) when starting dolutegravir-based therapy in hepatitis B co-infected patients (see section 4.8).

Opportunistic infections

Patients should be advised that dolutegravir or any other antiretroviral therapy does not cure HIV infection and that they may still develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore, patients should remain under close clinical observation by physicians experienced in the treatment of these associated HIV diseases.

Drug interactions

Factors that decrease dolutegravir exposure should be avoided in the presence of integrase class resistance. This includes co-administration with medicinal products that reduce dolutegravir exposure (e.g. magnesium/ aluminium containing antacid, iron and calcium supplements, multivitamins and inducing agents, tipranavir/ritonavir, rifampicin and certain anti-epileptic drugs) (see section 4.5).

Metformin concentrations may be increased by dolutegravir. Patients should be monitored during therapy and a dose adjustment of metformin may be required (see section 4.5).

Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, bisphosphonates, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to CART. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

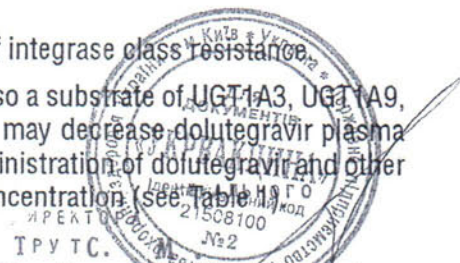
4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of other agents on the pharmacokinetics of dolutegravir

All factors that decrease dolutegravir exposure should be avoided in the presence of integrase class resistance.

Dolutegravir is eliminated mainly through metabolism by UGT1A1. Dolutegravir is also a substrate of UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, and BCRP; therefore medicinal products that induce those enzymes may decrease dolutegravir plasma concentration and reduce the therapeutic effect of dolutegravir (see Table 1). Co-administration of dolutegravir and other medicinal products that inhibit these enzymes may increase dolutegravir plasma concentration (see Table 1). The absorption of dolutegravir is reduced by certain anti-acid agents (see Table 1).

Effect of dolutegravir on the pharmacokinetics of other agents *In vivo*, dolutegravir did not have an effect on midazolam, a CYP3A4 probe. Based on *in vivo* and/or *in vitro* data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of



medicinal products that are substrates of any major enzyme or transporter such as CYP3A4, CYP2C9 and P-gp (for more information see section 5.2).

In vitro, dolutegravir inhibited the renal organic cation transporter 2 (OCT2) and multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1. *In vivo*, a 10-14% decrease of creatinine clearance (secretory fraction is dependent on OCT2 and MATE-1 transport) was observed in patients. *In vivo*, dolutegravir may increase plasma concentrations of medicinal products in which excretion is dependent upon OCT2 or MATE-1 (e.g. dofetilide, metformin) (see Table 1 and section 4.3).

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

Established and theoretical interactions with selected antiretrovirals and non-antiretroviral medicinal products are listed in Table 1.

Interaction table

Interactions between dolutegravir and co-administered medicinal products are listed in Table 1 (increase is indicated as “↑”, decrease as “↓”, no change as “↔”, area under the concentration versus time curve as “AUC”, C_{max} minimum observed concentration as “ C_{min} ”, concentration at end of dosing interval as “C”).

Table 1: Drug Interactions

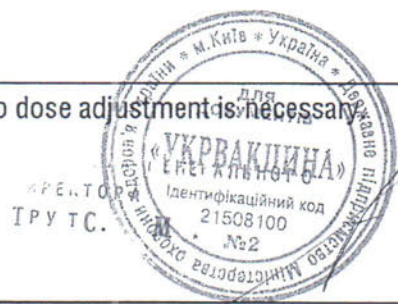
Medicinal products by therapeutic areas	Interaction Geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration
HIV-1 Antiviral Agents		
<i>Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C ↓ 88% Etravirine ↔ (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Etravirine decreased plasma dolutegravir concentration, which may result in loss of virologic response and possible resistance to dolutegravir. Dolutegravir should not be used with etravirine without co-administration of atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir or lopinavir/ritonavir (see further below in table).
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C ↓ 75% Efavirenz ↔ (historical controls) (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with efavirenz. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include efavirenz should be considered (see section 4.4).
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Not studied, a similar reduction in exposure as observed with efavirenz is expected, due to induction)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with nevirapine. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include nevirapine should be considered (see section 4.4).
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% C ↑ 22% Rilpivirine ↔	No dose adjustment is necessary.
<i>Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3%	No dose adjustment is necessary.



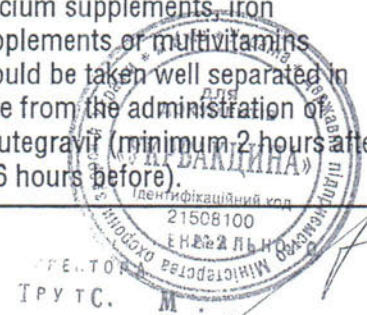
	U ↓ 8% Tenofovir ↔	
<i>Protease Inhibitors</i>		
Atazanavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% Cmax ↑ 50% C ↑ 180% Atazanavir ↔ (historical controls) (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% Cmax ↑ 34% C ↑ 121% Atazanavir ↔ Ritonavir ↔ (inhibition of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% Cmax ↓ 47% C ↓ 76% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with tipranavir/ritonavir the absence of integrase class resistance. In the presence of integrase class resistance this combination should be avoided (see section 4.4).
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% Cmax ↓ 24% C ↓ 49% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary in the absence of integrase class resistance. In the presence of integrase class resistance alternative combinations that do not include fosamprenavir/ ritonavir should be considered.
Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 32% Cmax ↓ 11% C24 ↓ 38% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 3% Cmax ↔ 0% C24 ↓ 6%	No dose adjustment is necessary.

Protease Inhibitors and Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors combinations

Lopinavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 10% Cmax ↑ 7% C ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% Cmax ↓ 12% C ↓ 37% DRV ↔ RTV ↔	No dose adjustment is necessary.



Medicinal products by therapeutic areas	Interaction Geometric mean change (%)	Recommendations concerning co-administration
Other Antiviral agents		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% Cmax ↑ 19% C ↑ 37% Telaprevir ↔ (historical controls) (inhibition of CYP3A enzyme)	No dose adjustment is necessary.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% Cmax ↑ 5% C ↑ 8% Boceprevir ↔ (historical controls)	No dose adjustment is necessary.
Other agents		
<i>Antiarrhythmics</i>		
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 (see section 4.3).
<i>Anticonvulsants</i>		
Oxcarbamazepine Phenytoin Phenobarbital Carbamazepine	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Co-administration with these enzyme inducers should be avoided.
<i>Azole anti-fungal agents</i>		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Not studied)	No dose adjustment is necessary. Based on data from other CYP3A4 inhibitors, a marked increase is not expected
<i>Herbal products</i>		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Not studied, decrease expected due to induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	Co-administration with St. John's wort is strongly discouraged.
<i>Antacids and supplements</i>		
Magnesium/ aluminium-containing antacid	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% Cmax ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium/ aluminium-containing antacid should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% Cmax ↓ 37% C24 ↓ 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% Cmax ↓ 57% C24 ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	



	(Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	
<i>Corticosteroids</i>		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C ↑ 17%	No dose adjustment is necessary.
<i>Antidiabetics</i>		
Metformin	Metformin ↑ Dolutegravir ↔ (Not studied. Increase of metformin expected, due to inhibition of OCT-2 transporter)	Close monitoring of metformin efficacy and safety is recommended when starting or stopping dolutegravir in patients receiving metformin. A dose adjustment of metformin may be necessary.
<i>Antimycobacterials</i>		
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C ↓ 72% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	The recommended dose of dolutegravir is 50 mg twice daily when co-administered with rifampicin in the absence of integrase class resistance. In the presence of integrase class resistance this combination should be avoided (see section 4.4).
Rifabutin	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C ↓ 30% (induction of UGT1A1 and CYP3A enzymes)	No dose adjustment is necessary.
<i>Oral contraceptives</i>		
Ethinyl estradiol (EE) and Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir ↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Dolutegravir had no pharmacodynamic effect on Luteinizing Hormone (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH) and progesterone. No dose adjustment of oral contraceptives is necessary when co-administered with dolutegravir.
<i>Analgesics</i>		
Methadone	Dolutegravir ↔ Methadone ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C ↓ 1%	No dose adjustment is necessary of either agent.

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited amount of data from the use of dolutegravir in pregnant women. The effect of dolutegravir on human pregnancy is unknown. In reproductive toxicity studies in animals, dolutegravir was shown to cross the placenta. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). Dolutegravir should be used during pregnancy only if the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Direct feeding



ДИСТРИБУЦІЯ

It is unknown whether dolutegravir is excreted in human milk. Available toxicological data in animals has shown excretion of dolutegravir in milk. In lactating rats that received a single oral dose of 50 mg/kg at 10 days postpartum, dolutegravir was detected in milk at concentrations typically higher than blood. It is recommended that HIV infected women do not breast-feed their infants under any circumstances in order to avoid transmission of HIV.

Fertility

There are no data on the effects of dolutegravir on human male or female fertility. Animal studies indicate no effects of dolutegravir on male or female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

There have been no studies to investigate the effect of dolutegravir on driving performance or the ability to operate machines. However, patients should be informed that dizziness has been reported during treatment with dolutegravir. The clinical status of the patient and the adverse reaction profile of dolutegravir should be borne in mind when considering the patient's ability to drive or operate machinery.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety profile is based on pooled data from Phase IIb and Phase III clinical studies in 1222 previously untreated patients, 357 previously treated patients unexposed to integrase inhibitors and 264 patients with prior treatment failure that included an integrase inhibitor (including integrase class resistance). The most severe adverse reaction, seen in an individual patient, was a hypersensitivity reaction that included rash and severe liver effects (see section 4.4). The most commonly seen treatment emergent adverse reactions were nausea (13%), diarrhoea (18%) and headache (13%). The safety profile was similar across the different treatment populations mentioned above. Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions considered at least possibly related to dolutegravir are listed by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000).

Table 2 Adverse Reactions

Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity (see section 4.4)
	Uncommon	Immune Reconstitution Syndrome (see section 4.4)**
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
	Common	Abnormal dreams
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Common	Dizziness
Gastrointestinal disorders	Very common	Nausea
	Very common	Diarrhoea
	Common	Vomiting
	Common	Flatulence
	Common	Upper abdominal pain
	Common	Abdominal pain
	Common	Abdominal discomfort
Hepatobiliary disorders	Uncommon	Hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash
	Common	Pruritus
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue
Investigations	Common	Alanine aminotransferase (ALT) and/or Aspartate aminotransferase (AST) elevations
	Common	Creatine phosphokinase (CPK) elevations

**see below under Description of selected adverse reactions.

Description of selected adverse reactions

Changes in laboratory biochemistries

Increases in serum creatinine occurred within the first week of treatment with dolutegravir and remained stable through



increases in serum creatinine occurred within the first week of treatment with dolutegravir and remained stable through 48 weeks. A mean change from baseline of 9.96 $\mu\text{mol/L}$ was observed after 48 weeks of treatment. Creatinine increases were comparable by various background regimens. These changes are not considered to be clinically relevant since they do not reflect a change in glomerular filtration rate.

Co-infection with Hepatitis B or C

In Phase III studies patients with hepatitis B and/or C co-infection were permitted to enrol provided that baseline liver chemistry tests did not exceed 5 times the upper limit of normal (ULN). Overall, the safety profile in patients co-infected with hepatitis B and/or C was similar to that observed in patients without hepatitis B or C co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis B and/or C co-infection for all treatment groups.

Liver chemistry elevations consistent with immune reconstitution syndrome were observed in some subjects with hepatitis B and/or C co-infection at the start of dolutegravir therapy, particularly in those whose anti-hepatitis B therapy was withdrawn (see section 4.4).

Immune response syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation 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 reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

Paediatric population

Based on limited available data in adolescents (12 to less than 18 years of age and weighing at least 40 kg), there were no additional types of adverse reactions beyond those observed in the adult population.

4.9 Overdose

There is currently limited experience with overdosage in dolutegravir.

Limited experience of single higher doses (up to 250 mg in healthy subjects) revealed no specific symptoms or signs, apart from those listed as adverse reactions.

Further management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available. There is no specific treatment for an overdose of dolutegravir. If overdose occurs, the patient should be treated supportively with appropriate monitoring, as necessary. As dolutegravir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by dialysis.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: 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 labstrains using PBMC was 0.5 nM, and when using MT-4 cells it ranged from 0.7-2 nM. Similar IC₅₀s were seen 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 value was 0.2 nM (range 0.02-2.14). The mean IC₅₀ for 3 HIV-2 isolates was 0.18 nM (range 0.09-0.61).

Antiviral activity in combination with other antiviral agents

No antagonistic effects *in vitro* were seen 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, and ribavirin had no apparent effect on dolutegravir activity.

Effect of human serum

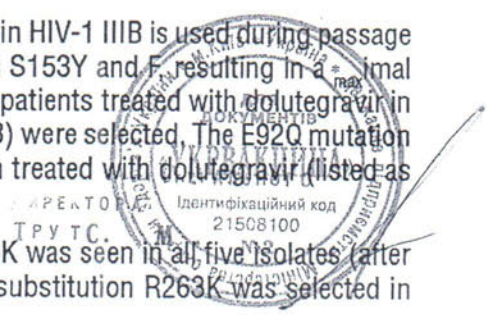
In 100% human serum, the mean protein fold shift was 75 fold, resulting in protein adjusted IC₉₀ of 0.064 $\mu\text{g/mL}$.

Resistance

Resistance in vitro

In a study of evolution of resistance *in vitro* serial passage is used. When the lab-strain HIV-1 IIB is used during passage over 112 days, mutations selected appeared slowly, with substitutions at positions S153Y and F, resulting in a 4-fold change in susceptibility of 4 (range 2-4). These mutations were not selected in patients treated with dolutegravir in the clinical studies. Using strain NL432, mutations E92Q (FC 3) and G193E (also FC 3) were selected. The E92Q mutation has been selected in patients with pre-existing raltegravir resistance who were then treated with dolutegravir (listed as a secondary mutation for dolutegravir).

In further selection experiments using clinical isolates of subtype B, mutation R263K was seen in all five isolates (after 20 weeks and onwards). In subtype C (n=2) and A/G (n=2) isolates the integrase substitution R263K was selected in



one isolate, and G118R in two isolates. R263K was reported from two ART experienced, INI naïve individual 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 of 5-10 or higher is seen 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, no further selection of resistance was seen (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.

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

Seven hundred and five raltegravir resistant isolates from raltegravir experienced patients were analyzed for susceptibility to dolutegravir. 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 Phase IIb and Phase III, no development of resistance to the integrase class, or to the NRTI class was seen (n=1118 follow-up of 48-96 weeks).

In patients with prior failed therapies, but naïve to the integrase class (SAILING study), integrase inhibitor substitutions were observed in 4/354 patients (follow-up 48 weeks) treated with dolutegravir, which was given in combination with an investigator selected background regimen (BR). Of these four, two subjects had a unique R263K integrase substitution, with a _{max}imum FC of 1.93, one subject had a polymorphic V151V/I integrase substitution, with _{max}imum FC of 0.92, and one subject had pre-existing integrase mutations and is assumed to have been integrase experienced or infected with integrase resistant virus by transmission. The R263K mutation was also selected *in vitro* (see above).

In the presence of integrase class-resistance (VIKING-3 study) the following mutations were selected in 32 patients with protocol defined virological failure (PDVF) through Week 24 and with paired genotypes (all treated with dolutegravir 50 mg twice daily + optimized 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 resistance typically appeared in patients with a history of the Q148-mutation (baseline or historic). Five further subjects experienced 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).

Effects on electrocardiogram

No relevant effects were reported on the QTc interval, with doses exceeding the clinical dose by approximately three fold.

Clinical efficacy and safety

Previously untreated patients

The efficacy of dolutegravir in HIV-infected, therapy naïve subjects is based on the analyses of 96-week data from two randomized, international, double-blind, active-controlled trials, SPRING-2 (ING113086) and SINGLE (ING114467). This is supported by 48 week data from an open-label, randomized and active-controlled study FLAMINGO (ING114915). In SPRING-2, 822 adults were randomized and received at least one dose of either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir (RAL) 400 mg twice daily, both administered with either ABC/3TC or TDF/FTC. At baseline, median patient age was 36 years, 14% were female, 15% non-white, 11% had hepatitis B and/or C co-infection and 2% were CDC Class C, these characteristics were similar between treatment groups.

In SINGLE, 833 subjects were randomized and received at least one dose of either dolutegravir 50 mg once daily with fixed-dose abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC) or fixed-dose efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC). At baseline, median patient age was 35 years, 16% were female, 32% non-white, 7% had hepatitis C co-infection and 4% were CDC Class C, these characteristics were similar between treatment groups.

The primary endpoint and other week 48 outcomes (including outcomes by key baseline covariates) for SPRING-2 and SINGLE are shown in Table 3.

Table 3 Response in SPRING-2 and SINGLE at 48 Weeks (Snapshot algorithm, <50 copies/mL)

	SPRING-2		SINGLE
	Dolutegravir 50 mg Once Daily + 2 NRTI N= 411	RAL 400 mg Twice Daily + 2 NRTI N= 411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC Once Daily N= 414
			EFV/TDF/FTC Once Daily N= 419



HIV-1 RNA <50 copies/mL	88%	85%	88%	81%
Treatment Difference*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)		7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Virologic non-responset†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA <50 copies/mL by baseline covariates				
Baseline Viral Load (cps/mL)				
≤100,000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90 %)	238 / 288 (83%)
>100,000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
Baseline CD4+ (cells/ mm3)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 to <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90 %)	199 / 222 (90 %)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI backbone				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	NA	NA
	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	NA	NA
Gender				
Male	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Female	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Race				
White	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
African-America/African Heritage/Other	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Age (years)				
<50	324 / 370 (88%)	312 / 365 (85%)	319 / 361 (88 %)	302 / 375 (81%)
≥50	37 / 41 (90%)	39 / 46 (85%)	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)
Median CD4 change from Baseline	230	230	246‡	187‡

* Adjusted for baseline stratification factors.

† Includes subjects who changed BR to new class or changed BR not permitted per protocol or due to lack of efficacy prior to Week 48 (for SPRING-2 only), subjects who discontinued prior to Week 48 for lack or loss of efficacy and subjects who are ≥50 copies in the 48 week window.

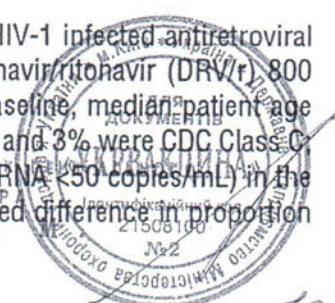
‡ Adjusted mean treatment difference was statistically significant (p<0.001)

At week 48, dolutegravir was non-inferior to raltegravir in the SPRING-2 study, and in the SINGLE study dolutegravir + ABC/3TC was superior to efavirenz/TDF/FTC (p=0.003), table 3 above. In SINGLE, the median time to viral suppression was shorter in the dolutegravir treated patients (28 vs 84 days, (p<0.0001, analysis pre-specified and adjusted for multiplicity).

At week 96, results were consistent with those seen at week 48. In SPRING-2, dolutegravir was still non-inferior to raltegravir (viral suppression in 81% vs 76% of patients), and with a median change in CD4 count of 276 vs 264 cells/mm3, respectively. In SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC was still superior to EFV/TDF/FTC (viral suppression in 80% vs 72%, treatment difference 8.0% (2.3, 13.8), p=0.006, and with a median change in CD4 count of 325 vs 281 cells/mm3, respectively).

In FLAMINGO (ING114915), an open-label, randomised and active-controlled study, 484 HIV-1 infected antiretroviral naïve adults received one dose of either dolutegravir 50 mg once daily (n=242) or darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg once daily (n=242), both administered with either ABC/3TC or TDF/FTC. At baseline, median patient age was 34 years, 15% were female, 28% non-white, 10% had hepatitis B and/or C co-infection, and 3% were CDC Class C; these characteristics were similar between treatment groups. Virologic suppression (HIV-1 RNA <50 copies/mL) in the dolutegravir group (90%) was superior to the DRV/r group (83%) at 48 weeks. The adjusted difference in proportion and 95% CI were 7.1% (0.9, 13.2), p=0.025.

Treatment emergent resistance in previously untreated patients failing therapy



Through 96 weeks in SPRING-2 and SINGLE, and through 48 weeks of therapy in the FLAMINGO study, no cases of treatment emergent resistance to the integrase- or NRTI-class were seen in the dolutegravir-containing arms. For the comparator arms, the same lack of treatment emergent resistance was also the case for patients treated with darunavir/r in FLAMINGO. In SPRING-2, four patients in the RAL-arm failed with major NRTI mutations and one with raltegravir resistance; in SINGLE, six patients in the EFV/TDF/FTC-arm failed with mutations associated with NNRTI resistance, and one developed a major NRTI mutation.

Patients with prior treatment failure, but not exposed to the integrase class

In the international multicentre, double-blind SAILING study (ING111762), 719 HIV-1 infected, antiretroviral therapy (ART)-experienced adults were randomized and received either dolutegravir 50 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily with investigator selected background regimen consisting of up to 2 agents (including at least one fully active agent). At baseline, median patient age was 43 years, 32% were female, 50% non-white, 16% had hepatitis B and/or C co-infection, and 46% were CDC Class C. All patients had at least two class ART resistance, and 49% of subjects had at least 3-class ART resistance at baseline.

Week 48 outcomes (including outcomes by key baseline covariates) for SAILING are shown in Table 4.

Table 4 Response in SAILING at 48 Weeks (Snapshot algorithm, <50 copies/mL)

	Dolutegravir 50 mg Once Daily + BR N=354§	RAL 400 mg Twice Daily + BR N=361§
HIV-1 RNA <50 copies/mL	71%	64%
Adjusted treatment difference‡	7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)	
Virologic non-response	20%	28%
HIV-1 RNA <50 copies/mL by baseline covariates		
Baseline Viral Load (copies/mL)		
≤50,000 copies/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50,000 copies/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
Baseline CD4+ (cells/ mm3)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 to <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 to <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Background Regimen		
Genotypic Susceptibility Score* <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Genotypic Susceptibility Score* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Use of DRV in background regimen		
No DRV use	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
DRV use with primary PI mutations	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
DRV use without primary PI mutations	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Gender		
Male	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Female	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Race		
White	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
African-America/African Heritage/Other	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Age (years)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV sub type		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)



Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Other†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Mean increase in CD4+ T cell (cells/mm3)	162	153
‡ Adjusted for baseline stratification factors. § 4 subjects were excluded from the efficacy analysis due to data integrity at one study site * The Genotypic Susceptibility Score (GSS) was defined as the total number of ARTs in BR to which a subject's viral isolate showed susceptibility at baseline based upon genotypic resistance tests. † Other clades included: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), all others <10.		

In the SAILING study, virologic suppression (HIV-1 RNA <50 copies/mL) in the Dolutegravir Tablets arm (71%) was statistically superior to the raltegravir arm (64%), at Week 48 (p=0.03). Statistically fewer subjects failed therapy with treatment-emergent integrase resistance on Dolutegravir Tablets (4/354, 1%) than on raltegravir (17/361, 5%) (p=0.003) (refer to section Resistance in vivo above for details).

Patients with prior treatment failure that included an integrase inhibitor (and integrase class resistance)
 In the multicentre, open-label, single arm VIKING-3 study (ING112574), HIV-1 infected, ART-experienced adults with virological failure and current or historical evidence of raltegravir and/or elvitegravir resistance received Dolutegravir Tablets 50 mg twice daily with the current failing background regimen for 7 days but with optimised background ART from Day 8. The study enrolled 183 patients, 133 with INI-resistance at Screening and 50 with only historical evidence of resistance (and not at Screening). Raltegravir/elvitegravir was part of the current failing regimen in 98/183 patients (part of prior failing therapies in the others). At baseline, median patient age was 48 years, 23% were female, 29% non-white, and 20% had hepatitis B and/or C co-infection. Median baseline CD4+ was 140 cells/mm3, median duration of prior ART was 14 years, and 56% were CDC Class C. Subjects showed multiple class ART resistance at baseline: 79% had ≥2 NRTI, 75% ≥1 NNRTI, and 71% ≥2 PI major mutations; 62% had non-R5 virus.

Mean change from baseline in HIV RNA at day 8 (primary endpoint) was -1.4log10 copies/mL (95% CI -1.3 – -1.5log10, p<0.001). Response was associated with baseline INI mutation pathway, as shown in Table 5.

Table 5 Virologic response (day 8) after 7 days of functional monotherapy, in patients with RAL/EVG as part of current failing regimen, VIKING 3

Baseline parameters	DTG 50 mg BID N=88*		
	n	Mean (SD) Plasma HIV-1 RNA log10 c/mL	Median
Derived IN mutation group at Baseline with ongoing RAL/EVG			
Primary mutation other than Q148H/K/Ra	48	-1.59 (0.47)	-1.64
Q148+1 secondary mutationb	26	-1.14 (0.61)	-1.08
Q148+≥2 secondary mutationsb	14	-0.75 (0.84)	-0.45
* Of 98 on RAL/EVG as part of current failing regimen, 88 had detectable primary INI mutations at Baseline and a Day 8 Plasma HIV-1 RNA outcome for evaluation a Included primary IN resistance mutations N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q b Secondary mutations from G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

In patients without a primary mutation detected at baseline (N=60) (i.e. RAL/EVG not part of current failing therapy) there was a 1.63 log10 reduction in viral load at day 8.

After the functional monotherapy phase, subjects had the opportunity to re-optimize their background regimen when possible. The overall response rate through 24 weeks of therapy, 69% (126/183), was generally sustained through 48 weeks with 116/183 (63%) of patients with HIV-1 RNA <50c/mL (ITT-E, Snapshot algorithm). When excluding patients who stopped therapy for non-efficacy reasons, and those with major protocol deviations (incorrect dolutegravir dosing, intake of prohibited co-medication), namely, "the Virological Outcome (VO)-population", the corresponding response rates were 75% (120/161, week 24) and 69% (111/160, week 48).

The response was lower when the Q148-mutation was present at baseline, and in particular in the presence of ≥2 secondary mutations, Table 6. The overall susceptibility score (OSS) of the optimised background regimen (OBR) was not associated with Week 24 response, nor with the week 48 response.

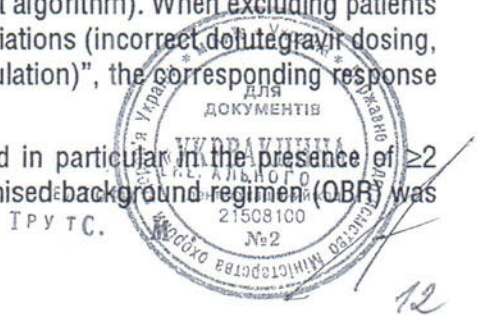


Table 6 Response by baseline Resistance, VIKING-3. VO Population (HIV-1 RNA <50 c/mL, Snapshot algorithm)

Derived IN Mutation Group	Week 24 (N=161)					Week 48 (N=160)
	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Total	Total
No primary IN mutation ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Primary mutation other than Q148H/K/R2	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 secondary mutation ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 +≥2 secondary mutations ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

1 Historical or phenotypic evidence of INI resistance only.
 2 N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
 3 G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
 OSS: combined genotypic and phenotypic resistance (Monogram Biosciences Net Assessment)

The median change in CD4+ T cell count from baseline for VIKING-3 based on observed data was 61 cells/mm³ at Week 24 and 110 cells/mm³ at Week 48.

In the double blind, placebo controlled VIKING-4 study (ING116529), 30 HIV-1 infected, ART-experienced adults with primary genotypic resistance to INIs at Screening, were randomised to receive either dolutegravir 50 mg twice daily or placebo with the current failing regimen for 7 days followed by an open label phase with all subjects receiving dolutegravir. 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 log₁₀ copies/mL (95% CI -1.5 - -0.8 log₁₀ copies/mL, p<0.001). The day 8 responses in this placebo controlled study were fully in line with those seen in VIKING-3 (not placebo controlled), including by baseline integrase resistance categories.

Paediatric population

In a Phase I/II 48 week multicentre, open-label study (P1093/ING112578), the pharmacokinetic parameters, safety, tolerability and efficacy of Dolutegravir Tablets will be evaluated in combination regimens in HIV-1 infected adolescents. At 24 weeks, 16 of 23 (70%) adolescents (12 to less than 18 years of age) treated with Dolutegravir Tablets once daily (35 mg n=4, 50 mg n=19) plus OBR achieved viral load <50 copies/mL. Four subjects had virologic failure none of which had INI resistance at the time of virologic failure.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with Dolutegravir Tablets in paediatric patients aged 4 weeks to below 12 years with HIV infection (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Dolutegravir pharmacokinetics are similar between healthy and HIV-infected subjects. The PK variability of dolutegravir is low to moderate. In Phase I studies in healthy subjects, between-subject CVb% for AUC and C_{max} ranged from ~20 to 40% and C from 30 to 65% across studies. The between-subject PK variability of dolutegravir was higher in HIV infected subjects than healthy subjects. Within-subject variability (CVw%) is lower than between-subject variability.

Absorption

Dolutegravir is rapidly absorbed following oral administration, with median T_{max} at 2 to 3 hours post dose for tablet formulation.

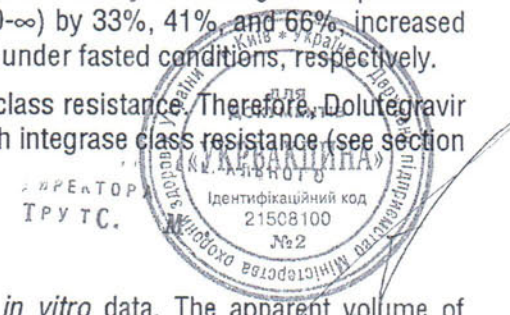
Food increased the extent and slowed the rate of absorption of dolutegravir. Bioavailability of dolutegravir depends on meal content: low, moderate, and high fat meals increased dolutegravir AUC(0-∞) by 33%, 41%, and 66%, increased C_{max} by 46%, 52%, and 67%, prolonged T_{max} to 3, 4, and 5 hours from 2 hours under fasted conditions, respectively.

These increases may be clinically relevant in the presence of certain integrase class resistance. Therefore, Dolutegravir Tablets is recommended to be taken with food by patients infected with HIV with integrase class resistance (see section 4.2).

The absolute bioavailability of dolutegravir has not been established.

Distribution

Dolutegravir is highly bound (>99%) to human plasma proteins based on *in vitro* data. The apparent volume of



distribution is 17 L to 20 L in HIV-infected patients, based on a population pharmacokinetic analysis. Binding of dolutegravir to plasma proteins is independent of dolutegravir concentration. Total blood and plasma drug-related radioactivity concentration ratios averaged between 0.441 to 0.535, indicating minimal association of radioactivity with blood cellular components. The unbound fraction of dolutegravir in plasma is increased at low levels of serum albumin (<35 g/L) as seen in subjects with moderate hepatic impairment.

Dolutegravir is present in cerebrospinal fluid (CSF). In 13 treatment-naïve subjects on a stable dolutegravir plus abacavir/lamivudine regimen, dolutegravir concentration in CSF averaged 18 ng/mL (comparable to unbound plasma concentration, and above the IC50).

Dolutegravir is present in the female and male genital tract. AUC in cervicovaginal fluid, cervical tissue and vaginal tissue were 6-10% of those in corresponding plasma at steady state. AUC in semen was 7% and 17% in rectal tissue of those in corresponding plasma at steady state.

Biotransformation

Dolutegravir is primarily metabolized through glucuronidation via UGT1A1 with a minor CYP3A component. Dolutegravir is the predominant circulating compound in plasma; renal elimination of unchanged active substance is low (< 1% of the dose). Fifty-three percent of total oral dose is excreted unchanged in the faeces. It is unknown if all or part of this is due to unabsorbed active substance or biliary excretion of the glucuronidate conjugate, which can be further degraded to form the parent compound in the gut lumen. Thirty-two percent of the total oral dose is excreted in the urine, represented by ether glucuronide of dolutegravir (18.9% of total dose), N-dealkylation metabolite (3.6% of total dose), and a metabolite formed by oxidation at the benzylic carbon (3.0% of total dose).

Drug interactions

In vitro, dolutegravir demonstrated no direct, or weak inhibition (IC50>50 µM) of the enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT)1A1 or UGT2B7, or the transporters Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 or MRP4. *In vitro*, dolutegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Based on this data, dolutegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of major enzymes or transporters (see section 4.5).

In vitro, dolutegravir was not a substrate of human OATP 1B1, OATP 1B3 or OCT 1.

Elimination

Dolutegravir has a terminal half-life of ~14 hours. The apparent oral clearance (CL/F) is approximately 1L/hr in HIV infected patients based on a population pharmacokinetic analysis.

Linearity/non-linearity. The linearity of dolutegravir pharmacokinetics is dependent on dose and formulation. Following oral administration of tablet formulations, in general, dolutegravir exhibited nonlinear pharmacokinetics with less than dose-proportional increases in plasma exposure from 2 to 100 mg; however increase in dolutegravir exposure appears dose proportional from 25 mg to 50 mg for the tablet formulation. With 50 mg twice daily, the exposure over 24 hours was approximately doubled compared to 50 mg once daily.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship(s)

In a randomized, dose-ranging trial, HIV-1–infected subjects treated with dolutegravir monotherapy (ING111521) demonstrated 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.

Special patient populations

Children

The pharmacokinetics of dolutegravir in 10 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adolescents (12 to <18 years of age) showed that Dolutegravir Tablets 50 mg once daily oral dosage resulted in dolutegravir exposure comparable to that observed in adults who received Dolutegravir Tablets 50 mg orally once 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.

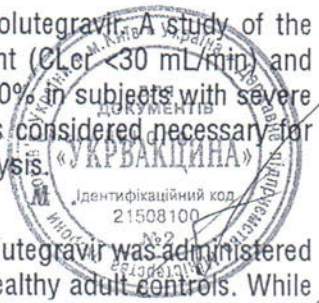
Pharmacokinetic data for dolutegravir in subjects >65 years of age are limited.

Renal impairment

Renal clearance of unchanged active substance is a minor pathway of elimination for dolutegravir. A study of the pharmacokinetics of dolutegravir was performed in subjects with severe renal impairment (CLcr <30 mL/min) and matched healthy controls. The exposure to dolutegravir was decreased by approximately 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 Tablets has not been studied in patients on dialysis.

Hepatic impairment

Dolutegravir is primarily metabolized and eliminated by the liver. A single dose of 50 mg of dolutegravir was administered to 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh class B) and to 8 matched healthy adult controls. While



the total dolutegravir concentration in plasma was similar, a 1.5- to 2-fold increase in unbound exposure to dolutegravir was observed in subjects with 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 Tablets has not been studied.

Polymorphisms in drug metabolising enzymes

There is no evidence that common polymorphisms in drug metabolising enzymes alter dolutegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a meta-analysis using pharmacogenomics samples collected in clinical studies in healthy subjects, subjects with UGT1A1 (n=7) genotypes conferring poor dolutegravir metabolism had a 32% lower clearance of dolutegravir and 46% higher AUC compared with subjects with genotypes associated with normal metabolism via UGT1A1 (n=41).

Gender

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from Phase IIb and Phase III adult trials revealed no clinically relevant effect of gender on the exposure of dolutegravir.

Race

Population PK analyses using pooled pharmacokinetic data from Phase IIb and Phase III adult trials revealed no clinically relevant effect of race on the exposure of dolutegravir. The pharmacokinetics of dolutegravir following single dose oral administration to Japanese subjects appear similar to observed parameters in Western (US) subjects.

Co-infection with Hepatitis B or C

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

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Tablet Core:

Mannitol, Microcrystalline Cellulose, Povidone, Sodium Starch Glycolate, Sodium Stearyl Fumarate.

Film-coating:

Poly Vinyl Alcohol, Macrogol 3350, Titanium dioxide, Talc, Iron oxide red.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

24 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

HDPE container containing 30 tablets.

6.6 Instructions for use and handling

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER



AUROBINDO

Aurobindo Pharma Limited,
India.

8. DATE OF PREPARATION OF THE TEXT: 25.05.2015

This product is not authorized for supply to the Private Market

