TITLE - DOLUTEGRAVIR + LAMIVUDINE + TENOFOVIR / VIROPIL MEDICATION PATIENT INFORMATION IN BULGARIAN

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

911GlobalMeds.com
Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : USFDA

АКЦЕНТИ НА ИНФОРМАЦИЯТА ЗА ПРЕДПИСВАНЕ

Тези акценти не включват цялата информация, необходима за използване DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE и TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE ТАБЛЕТКИ безопасно и ефективно. Вижте пълната информация за предписване на таблетките DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE и TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE.

DOLUTEGRAVIR, LAMIVUDINE и TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE таблетки, 50 mg/300 mg/300 mg за перорално приложение

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОБОСТЯВАНЕ СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕПАТИТ Б

Вижпълна информация за предписване за пълно предупреждение в кутия.

Тежки остри екзацербации на вируса на хепатит B (HBV) са докладвани при пациенти, заразени с HBV, които са преустановили анти-HBV терапия, включително ламивудин или тенофовир дизопроксил фумарат, два компонента на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Следете внимателно чернодробната функция при пациенти, заразени с HBV, които преустановяват приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Ако е подходящо, може да се наложи започване на анти-HBV терапия. (5.1)

- ПОКАЗАНИЯ И УПОТРЕБА---------- --------

Долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки, комбинация от долутегравир (инхибитор на трансфера на интегразна верига [INSTI]), ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат (и двата нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза), е показан като пълен режим на лечение на ХИВ-1 инфекция при възрастни и педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg. (1)

Ограничения на употреба:

- Долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки самостоятелно не се препоръчва при пациенти със свързани с резистентност замествания на интеграза или клинично подозирана резистентност към инхибитор на трансфера на интегразна верига, тъй като дозата на долутегравир в долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат в тези таблетки е субпопулуфективна. Вижте информацията за предписване на долутегравир. (1)

- ДОЗИРОВКА И ПРИЛОЖЕНИЕ----------

- Тестване за бременност: Направете тест за бременност преди започване на прием на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат при юноши и възрастни с детероден потенциал. (2.1, 5.4)
- Тестване: Преди или при започване на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, тест за HBV инфекция. Преди започване и по време на употреба на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, по клинично подходяща схема, оценете серумния креатинин, изчисления креатининов клирънс, глюкозата в урината и протеина в урината при всички пациенти. При пациенти с хронично бъбречно заболяване също оценете серумния фосфор. (2.1)
- Препоръчителна доза при възрастни и педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg: Една таблетка дневно. Може да се приема със или без храна. (2.3)
- При дозиране с определени индуктори на UGT1A или CYP3A, тогава препоръчителната схема на дозиране на долутегравир е 50 mg два пъти дневно. Трябва да се вземе допълнителна доза от 50 mg долутегравир, разделена с 12 часа от таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. (2.3)
- Тъй като таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат са продукт с фиксирана доза и не могат да бъдат коригирани на дозата, таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчват при пациенти, изискващи коригиране на дозата, пациенти с креатининов клирънс или клирънс на креатинин0 минути L за 5 пациенти с терминален стадий на бъбречно заболяване, изискващи хемодиализа. (2.4)

- ДОЗИРОВКИ ФОРМИ И СИЛНИ СРЕДСТВА

---------- Таблетка: 50 mg долутегравир, 300 mg ламивудин и 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат (3)

- ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ---------- ----------

- Предишна реакция на свръхчувствителност към долутегравир, ламивудин или тенофовир дизопроксил фумарат. (4)
- Едновременно приложение с дофетилид. (4)

- ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ----------

- Реакции на свръхчувствителност, характеризиращи се с обрив, конституционални са докладвани находки, а понякога и дисфункция на органите, включително увреждане на черния дроб. Прекратете незабавно приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и други подозрителни средства, ако се развият признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност, тъй като забавянето на спирането на лечението може да доведе до животозастрашаваща реакция. (5.2)
- Има съобщения за хепатотоксичност при пациенти, приемащи схеми, съдържащи долутегравир. Пациентите с подлежащ хепатит B или C може да са изложени на повишен риск от влошаване или развитие на повишаване на трансаминазите. Препоръчва се мониториране за хепатотоксичност. (5.3)
- Ембрио-фетална токсичност може да възникне, когато се използва по време на зачеването и в ранна бременност. Избягвайте употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат по време на зачеването през първия триместър на бременността поради риск от дефекти на невралната тръба. Посъветвайте юноши и възрастни с детероден потенциал да използват ефективна контрацепция. (2.1, 5.4, 8.1, 8.3)
- Ново начало или влошаване на бъбречната недостатъчност: Може да включва остра бъбречна недостатъчност и синдром на Fanconi. Оценете очаквания креатининов клирънс преди започване на лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. При пациенти с риск от бъбречна дисфункция оценете изчисления креатининов клирънс, серумния фосфор, глюкозата в урината и протеина в урината преди започване на лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и периодично по време на лечението. Избягвайте прилагането на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с едновременна или скорошна употреба на нефротоксични лекарства. (5.6)
- Намаляване на костната минерална плътност (КМП): Обмислете оценка на КМП при пациенти с анамнеза за патологични фрактури или други рискови фактори за остеопороза или костна загуба. (5.7)
- Синдром на имунна реконституция: Наблюдава се при HIV-инфектирани пациенти. Може да наложи допълнителна оценка и лечение (5.8)
- Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза: Преустановете лечението при пациенти, които развиват симптоми или лабораторни находки, предполагащи лактатна ацидоза или изразена хепатотоксичност. (5.9)
- Чернодробна декомпенсация, някои фатални, е настъпила при пациенти с коинфекция с HIV-1/HCV, получаващи схеми на базата на интерферон и рибавирин. Следете за свързани с лечението токсичности. Прекратете приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат според медицински целесъобразност и помислете за намаляване на дозата или прекратяване на интерферон алфа, рибавирин или и двете. (5.10) Панкреатит: Използвайте с
- повишено внимание при педиатрични пациенти с анамнеза за панкреатит или други значими рискови фактори за панкреатит. Прекратете лечението според клинично целесъобразност. (5.11)

- НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ---------- ----------

- При възрастни пациенти: Най-честите нежелани реакции (при тези, получаващи долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат) са безсъние, умора, главоболие, диария, обрив, болка и депресия. (6.1)
- При педиатрични пациенти: Най-честите нежелани реакции (при тези, приемащи ламивудин) са треска и кашлица. (6.1)

За да съобщите за ПОДОЗИРАНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, свържете се с Macleods Pharma USA, Inc., на 1-888-943-3210 или FDA на 1-800-FDA-1088 или www.fda.gov/medwatch .

- ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ЛЕКАРСТВА------ ----------

Едновременното приложение на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с други лекарства може да промени концентрацията на други лекарства, а други лекарства може да променят концентрациите на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Потенциалните лекарствени взаимодействия трябва да се имат предвид преди и по време на терапията. (4, 7, 12.3)

- ИЗПОЛЗВАНЕ В СПЕЦИФИЧНИ ПОПУЛЯЦИИ---------- -------

- Бременност: Избягвайте употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат по време на зачеването през първия триместър поради риск от дефекти на невралната тръба. (2.1, 5.4, 8.1)
- Кърмене: Кърменето не се препоръчва поради възможността за предаване на HIV-1. (8.2)
- Жени и мъже с репродуктивен потенциал: Препоръчват се тестове за бременност и контрацепция при юноши и възрастни с детероден потенциал. (8.3)
- Педиатрия: Не се препоръчва за пациенти с тегло под 40 кг. (8.4) Таблетките
- долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчват при пациенти с креатининов клирънс под 50 mL на минута или пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, изискващи хемодиализа. (8.6)

Вижте 17 за ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНСУЛТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ и одобрено от FDA етикетиране на пациентите.

ПЪЛНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ИЗПИСВАНЕ: СЪДЪРЖАНИЕ*

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОБОСТЯВАНЕ НА ХЕПАТИТ В СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ

1 ПОКАЗАНИЯ И УПОТРЕБА

2 ДОЗИРОВКА И ПРИЛОЖЕНИЕ
2.1 Тестване преди започване и по време на лечението с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат
2.2 Препоръчителна дозировка
2.3 Препоръка за дозиране с определени съпътстващи лекарства
2.4 Не се препоръчва поради липса на корекция на дозата

3 ДОЗИРОВКИ ФОРМИ И СИЛНИ СРЕДСТВА

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ
5.1 Тежка остра екзацербация на хепатит B при пациенти с HBV инфекция
5.2 Реакции на свръхчувствителност
5.3 Хепатотоксичност
5.4 Ембрио-фетална токсичност
5.5 Риск от нежелани реакции или загуба на вирусологичен отговор поради лекарствени взаимодействия
5.6 Новопоявило се или влошаващо се бъбречно увреждане
5.7 Загуба на костна тъкан и дефекти на минерализация
5.8 Синдром на имунна реконституция
5.9 Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза
5.10 Риск от чернодробна декомпенсация, когато се използва със схеми, базирани на интерферон и рибавирин
5.11 Панкреатит

6 НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ
6.1 Опит от клинични изпитвания
6.2 Постмаркетингов опит

7 ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
7.1 Ефект на Dolutegravir, 3TC или TDF върху фармакокинетиката на други агенти
7.2 Ефект на други агенти върху фармакокинетиката на Dolutegravir, 3TC или TDF
7.3 Значителни лекарствени взаимодействия за Dolutegravir, 3TC или TDF
7.4 Лекарства без клинично значимо взаимодействие с Dolutegravir

8 ИЗПОЛЗВАНЕ ПРИ СПЕЦИФИЧНИ ПОПУЛАЦИИ
8.1 Бременност
8.2 Кърмене
8.3 Женски и мъжки с репродуктивен потенциал
8.4 Педиатрична употреба
8.5 Гериатрична употреба
8.6 Бъбречно увреждане
8.7 Чернодробно увреждане

10 ПРЕДОЗИРАНЕ

11 ОПИСАНИЕ

12 КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ
12.1 Механизъм на действие
12.2 Фармакодинамика
12.3 Фармакокинетика
12.4 Микробиология

13 НЕКЛИНИЧНА ТОКСИКОЛОГИЯ
13.1 Канцерогенеза, мутагенеза, увреждане на плодовитостта
13.2 Токсикология и/или фармакология при животни

14 КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ
14.1 Възрастни субекти
14.2 Педиатрични субекти

16 КАК СЕ ДОСТАВЯ/СЪХРАНЕНИЕ И РАБОТА

17 ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНСУЛТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ

* Раздели или подраздели, пропуснати от пълната информация за предписване, не са изброени.

ПЪЛНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПРЕДПИСВАНЕ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОБОСТЯВАНЕ НА ХЕПАТИТ В СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ

Тежки остри екзацербации на вируса на хепатит В (HBV) са докладвани при пациенти, заразени с HBV, които са преустановили анти-HBV терапия, включително ламивудин или тенофовир дизопроксил фумарат, два компонента на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Чернодробната функция трябва да се проследява внимателно както с клинично, така и с лабораторно проследяване в продължение на най-малко няколко месеца при пациенти, заразени с HBV, които преустановяват приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Ако е подходящо, може да се наложи започване на терапия срещу хепатит В*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.1)]*.

1 ПОКАЗАНИЯ И УПОТРЕБА

Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат са показани за употреба самостоятелно като пълен режим за лечение на инфекция с човешки имунодефицитен вирус тип 1 (HIV-1) при възрастни и педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg.

Ограничение на употреба:

- Долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки самостоятелно не се препоръчва при пациенти със свързани с резистентност замествания на интеграза или клинично подозирана резистентност към инхибитор на трансфера на интегразна верига, тъй като дозата на долутегравир в долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат в тези таблетки е субпопулуфективна. Вижте пълната информация за предписване на долутегравир.

2 ДОЗИРОВКА И ПРИЛОЖЕНИЕ

2.1 Тестване преди започване и по време на лечението с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат

Направете тест за бременност преди започване на приема на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат при юноши и възрастни с детероден потенциал*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.4), Използване при специфични популации (8.1, 8.3)]*.

Преди или при започване на долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки, тествайте пациенти за инфекция с вируса на хепатит В (HBV)*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.1)]*.

Преди започване и по време на лечението с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, оценете серумния креатинин, изчисления креатининов клирънс, глюкозата в урината и протеина в урината при всички пациенти. При пациенти с хронично бъбречно заболяване също оценете серумния фосфор. *[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.6)]*.

2.2 Препоръчителна дозировка

Долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки е комбинация с фиксирана доза

продукт, съдържащ 50 mg долутегравир, 300 mg ламивудин (3TC) и 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат (TDF). Препоръчителният режим на дозиране на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат при възрастни и педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg (88 lbs) е една таблетка веднъж дневно перорално със или без храна.

2.3 Препоръка за дозиране с определени съпътстващи лекарства

Дозата на долутегравир (50 mg) в таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат е недостатъчна, когато се прилага едновременно с лекарства, изброени в Таблица 1, които могат да намалят концентрациите на долутегравир; препоръчва се следната схема на дозиране на долутегравир.

Таблица 1. Препоръки за дозиране на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с едновременно прилагани лекарства

Едновременно прилагано лекарство	Препоръка за дозиране
Ефавиренц, фозампренавир/ритонавир, типранавир/ритонавир, карбамазепин или рифампин	Трябва да се вземе допълнителна таблетка долутегравир от 50 mg, разделена с 12 часа от таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

2.4 Не се препоръчва поради липса на корекция на дозата

Тъй като таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат са комбинация с фиксирана доза и не може да се коригира дозата, не се препоръчва при пациенти, изискващи коригиране на дозата, пациенти с креатининов клирънс под 50 mL в минута или пациенти с краен стадий на бъбречна недостатъчност. заболяване (ESRD), изискващо хемодиализа*[виж употреба в специфични популации (8.6)]*.

3 ДОЗИРОВКИ ФОРМИ И СИЛНИ СРЕДСТВА

Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат съдържат 50 mg долутегравир, 300 mg ламивудин и 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат. Таблетките са бели до почти бели, с форма на капсула, филмирани с вдлъбнато релефно означение “F67” от едната страна и гладки от другата страна.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки са противопоказани при пациенти:

- с предшестваща реакция на свръхчувствителност към долутегравир*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.2)]*, ламивудин или тенофовир дизопроксил фумарат.
- приемане на дофетилид поради потенциал за повишени плазмени концентрации на дофетилид и риск от сериозни и/или животозастрашаващи събития при едновременна употреба на долутегравир*[виж Взаимодействия с лекарства (7)]*.

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

5.1 Тежка остра екзацербация на хепатит В при пациенти с HBV инфекция

Всички пациенти трябва да бъдат тествани за наличие на хроничен хепатит В вирус (HBV) преди или при започване на приема на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Прекратяването на анти-HBV терапията, включително 3TC и TDF, два компонента на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, може да бъде свързано с тежки остри екзацербации на хепатит В. Пациенти, инфектирани с HBV, които преустановяват лечението с долутегравир, ламинофовир дизопроксил фумарат таблетките трябва да бъдат внимателно наблюдавани както с клинично, така и с лабораторно проследяване най-малко няколко месеца след спиране на лечението. Ако е подходящо, може да се наложи възобновяване на терапията срещу хепатит В.

5.2 Реакции на свръхчувствителност

Съобщавани са реакции на свръхчувствителност, които се характеризират с обрив, конституционални находки и понякога органна дисфункция, включително увреждане на черния дроб. Събитията са докладвани при по-малко от 1% от пациентите, получаващи долутегравир във фаза 3 клинични проучвания. Незабавно преустановете приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и други подозрителни средства, ако се развият признаци или симптоми на реакции на свръхчувствителност (включително, но не само, тежък обрив или обрив, придружен от треска, общо неразположение, умора, болки в мускулите или ставите, блистер или лющене на кожата, орални мехури или лезии, конюнктивит, оток на лицето, хепатит, еозинофилия, ангиоедем, затруднено дишане). Клиничното състояние, включително чернодробните аминотрансферази, трябва да се проследява и да се започне подходяща терапия.

5.3 Хепатотоксичност

Съобщавани са чернодробни нежелани реакции при пациенти, получаващи схема, съдържаща долутегравир. Пациенти с хепатит В или С може да са изложени на повишен риск от влошаване или развитие на повишаване на трансаминазите при употреба на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат*[вижте Нежелани реакции (6.1)]*. В някои случаи повишенията на трансаминазите са в съответствие със синдрома на имунната реконституция или реактивирането на хепатит В, особено в условията, при които антихепатитната терапия е прекратена. Съобщавани са случаи на чернодробна токсичност, включително повишени серумни чернодробни биохимии, хепатит и остра чернодробна недостатъчност при пациенти, получаващи схема, съдържаща долутегравир, без предварително съществуващо чернодробно заболяване или други идентифицирани рискови фактори. Съобщава се за лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, водещо до чернодробна трансплантация при комбинация от абакавир, долутегравир и ламивудин. Препоръчва се мониториране за хепатотоксичност.

5.4 Ембрио-фетална токсичност

Предварителни данни от обсервационно проучване показват, че долутегравир, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, се свързва с повишен риск от дефекти на невралната тръба, когато се прилага по време на зачеването и в ранна бременност.

Тъй като има ограничено разбиране за докладваните видове дефекти на невралната тръба, свързани с употребата на долутегравир, и тъй като датата на зачеване може да не бъде определена с точност, избягвайте употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат по време на зачеването през първия триместър на бременност*[виж употреба в специфични популации (8.1)]*.

Ако има планове за забременяване или ако бременността се потвърди през първия триместър, докато сте на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, ако е възможно, преминете към алтернативен режим.

Извършете тест за бременност преди започване на приема на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат при юноши и възрастни с детероден потенциал, за да изключите употребата на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат през първия триместър на бременността*[вижте Дозировка и приложение (2.1)]*.

Посъветвайте юноши и възрастни с детероден потенциал да използват последователно ефективна контрацепция*[виж употреба в специфични популации (8.1, 8.3)]*.

5.5 Риск от нежелани реакции или загуба на вирусологичен отговор поради лекарствени взаимодействия

Едновременната употреба на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и други лекарства може да доведе до известни или потенциално значими лекарствени взаимодействия, някои от които могат да доведат до*[вижте Противопоказания (4), Лекарствени взаимодействия (7.3)]*:

- Загуба на терапевтичния ефект на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и възможно развитие на резистентност.
- Възможни клинично значими нежелани реакции от по-големи експозиции на съпътстващи лекарства.

Вижте Таблица 5 за стъпки за предотвратяване или управление на тези възможни и известни значими лекарствени взаимодействия, включително препоръки за дозиране. Обмислете възможността за лекарствени взаимодействия преди и по време на терапия с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат; прегледайте съпътстващите лекарства по време на терапия с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат; и проследяване на нежеланите реакции, свързани със съпътстващите лекарства.

5.6 Новопоявило се или влошаващо се бъбречно увреждане

TDF, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, се елиминира основно чрез бъбреците. Съобщава се за бъбречно увреждане, включително случаи на остра бъбречна недостатъчност и синдром на Фанкони (бъбречно тубулно увреждане с тежка хипофосфатемия), при употребата на TDF*[вижте Нежелани реакции (6.2)]*.

Преди започване и по време на употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, по клинично подходяща схема, оценете серумния креатин, изчисления креатинов клирънс, глюкозата в урината и протеина в урината при всички пациенти. При пациенти с хронично бъбречно заболяване също оценете серумния фосфор.

Избягвайте таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с едновременна или скорошна употреба на нефротоксичен агент (напр. високи дози или множество нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС))*[виж Взаимодействия с лекарства (7.3)]*. Случаи на остра бъбречна недостатъчност след започване на високи дози или множество НСПВС са докладвани при HIV-инфектирани пациенти с рискови фактори за бъбречна дисфункция, които изглеждат стабилни на TDF. Някои пациенти се нуждаят от хоспитализация и бъбречна заместителна терапия. Трябва да се обмислят алтернативи на НСПВС, ако е необходимо, при пациенти с риск от бъбречна дисфункция.

Продължителната или влошаваща се болка в костите, болка в крайниците, фрактури и/или мускулна болка или слабост могат да бъдат прояви на проксимална бъбречна тубулопатия и трябва да подтикнат към оценка на бъбречната функция при пациенти с риск от бъбречна дисфункция.

5.7 Загуба на костна тъкан и дефекти на минерализация

Костна минерална плътност: В клинични проучвания при възрастни, заразени с HIV-1, TDF, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, се свързва с малко по-голямо намаляване на костната минерална плътност (BMD) и повишаване на биохимичните маркери на костния метаболизъм, което предполага повишен костен оборот спрямо компараторите. Серумните нива на паратироиден хормон и нивата на 1,25 витамин D също са по-високи при пациенти, получаващи TDF.

Бяха проведени клинични изпитвания, оценяващи TDF при педиатрични субекти. При нормални обстоятелства КМП нараства бързо при педиатрични пациенти. При пациенти, заразени с HIV-1, на възраст от 2 години до по-малко от 18 години, костните ефекти са подобни на тези, наблюдавани при възрастни субекти и предполагат повишен костен обмен. Общото повишаване на телесната КМП е по-малко при лекуваните с TDF инфектирани с HIV-1 педиатрични субекти в сравнение с контролните групи. Подобни тенденции се наблюдават при инфектирани с HBV субекти на възраст от 12 до по-малко от 18 години. Във всички педиатрични проучвания нормалният растеж на скелета (височина) не е бил засегнат по време на клиничните изпитвания.

Ефектите от свързаните с TDF промени в КМП и биохимичните маркери върху дългосрочното здраве на костите и бъдещия риск от фрактури при възрастни и педиатрични пациенти на 2 години и повече са неизвестни. Дългосрочният ефект на долната част на гръбначния стълб и общата телесна КМП върху растежа на скелета при педиатрични пациенти и по-специално ефектите от продължителната експозиция при по-малки деца не е известен.

Въпреки че ефектът от добавката с калций и витамин D не е проучен, такава добавка може да бъде от полза за всички пациенти. Ако има съмнение за костни аномалии, трябва да се получи подходяща консултация. Оценката на КМП трябва да се обмисли при възрастни и педиатрични пациенти, които имат анамнеза за патологична костна фрактура или други рискови фактори за остеопороза или костна загуба. Ако има съмнение за аномалии на костите, трябва да се получи подходяща консултация.

Дефекти на минерализация: Случаи на остеомалация, свързана с проксимална бъбречна тубулопатия, проявяваща се като болка в костите или болка в крайниците и която може да допринесе за фрактури, са докладвани във връзка с употребата на TDF*[вижте Нежелани реакции (6.2)]*. Артралгии и мускулна болка или слабост също са докладвани в случаи на проксимална бъбречна тубулопатия. Хипофосфатемия и остеомалация в резултат на проксимална бъбречна тубулопатия трябва да бъдат

се разглежда при пациенти с риск от бъбречна дисфункция, които се проявяват с персистиращи или влошаващи се костни или мускулни симптоми, докато получават TDF-съдържащи продукти*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.6)]*.

5.8 Синдром на имунна реконституция

Съобщава се за синдром на имунна реконституция при пациенти, лекувани с комбинирана антиретровирусна терапия, включително таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. По време на началната фаза на комбинирано антиретровирусно лечение, пациентите, чиято имунна система реагира, могат да развият възпалителен отговор към лениви или остатъчни опортюнистични инфекции (като напр. *Mycobacterium avium* инфекция, цитомегаловирус, *Pneumocystis jirovecii* пневмония [PCP] или туберкулоза), което може да наложи допълнителна оценка и лечение.

Автоимунни нарушения (като болест на Грейвс, полимиозит и синдром на Guillain-Barré) също се съобщават в условията на възстановяване на имунната система; обаче времето до началото е по-променливо и може да настъпи много месеци след започване на лечението.

5.9 Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза

Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза, включително фатални случаи, са докладвани при употребата на нуклеозидни аналози, включително 3TC и TDF, два компонента на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни лекарства. Лечението с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат трябва да бъде преустановено при всеки пациент, който развие клинични или лабораторни находки, предполагащи лактатна ацидоза или изразена хепатотоксичност (която може да включва хепатомегалия и стеатоза дори при липса на изразени трансаминази).

5.10 Риск от чернодробна декомпенсация, когато се използва със схеми, базирани на интерферон и рибавирин

Пациентите, получаващи интерферон алфа със или без рибавирин и 3TC, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за свързани с лечението токсичности, особено чернодробна декомпенсация. Вижте пълната информация за предписване на 3TC. Прекратяването на приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се счита за подходящо от медицинска гледна точка. Намаляване на дозата или прекратяване на лечението с интерферон алфа, рибавирин или и двете трябва също да се обмисли, ако се наблюдават влошаващи се клинични токсичности, включително чернодробна декомпенсация (напр. Child Pugh над 6). Вижте пълната информация за предписване на интерферон и рибавирин.

5.11 Панкреатит

При педиатрични пациенти с анамнеза за експозиция на антиретровирусни нуклеозиди, анамнеза за панкреатит или други значими рискови фактори за развитие на панкреатит, 3TC, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, трябва да се използва с повишено внимание. Лечението с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат трябва незабавно да се прекрати, ако се появят клинични признаци, симптоми или лабораторни отклонения, предполагащи панкреатит*[вижте Нежелани реакции (6.1)]*.

6 НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Следните сериозни нежелани реакции се обсъждат в други раздели на етикетирането:

- Екзацербация на хепатит В*[вижте предупреждения, предупреждения и предпазни мерки в кутия (5.1)]*. Реакции
- на свръхчувствителност*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.2)]*.
- Ново начало или влошаващо се бъбречно увреждане*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.6)]*. Загуба
- на костна тъкан и дефекти на минерализация*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.7)]*. Синдром на
- имунната реконституция*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.8)]*.
- Лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза*[вижте предупреждения, предупреждения и предпазни мерки в кутия (5. 9)]*.
- Чернодробна декомпенсация при пациенти, коинфектирани с HIV-1 и хепатит С*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.10)]*.
- Панкреатит*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.11)]*.

6.1 Опит от клинични изпитвания

Тъй като клиничните изпитвания се провеждат при много различни условия, честотата на нежеланите реакции, наблюдавана в клиничните изпитвания на лекарство, не може да бъде директно сравнена с честотата в клиничните изпитвания на друго лекарство и може да не отразява честотата, наблюдавана в клиничната практика.

Долутегравир, ламивудин, тенофовир дизопроксил фумарат

Нелекувани пациенти: В SINGLE, 833 възрастни субекта бяха рандомизирани и получиха поне една доза или долутегравир 50 mg с фиксирана доза абакавир сулфат и ламивудин веднъж дневно или фиксирана доза ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат веднъж дневно (проучвателното лечение беше сляпо 96 и отворен етикет от седмица 96 до седмица 144). През 144 седмици процентът на нежеланите събития, водещи до прекратяване, е 4% при пациенти, получаващи долутегравир 50 mg веднъж дневно + фиксирана доза абакавир сулфат и ламивудин и 14% при пациенти, получаващи фиксирана доза ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопрокс веднъж дневно.

Възникналите от лечението нежелани реакции (AR) с умерен до тежък интензитет, наблюдавани при най-малко 2% от пациентите в двете рамена на лечение на SINGLE, са представени в Таблица 2.

Таблица 2. Възникнали при лечението нежелани реакции с най-малко умерена интензивност (степени 2 до 4) и най-малко 2% честота при нелекувани субекти в ЕДИНИЧНО изпитване (Анализ на седмица 144)

Системо-органен клас/предпочитан **Срок**	**Долутегравир 50 mg+Абакавир Сулфат и ламивудин** Веднъж дневно **(н=414)**	**Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир Дизопроксил фумарат** Веднъж дневно **(n = 419)**
Психиатрични		
Безсъние	3%	3%
депресия	1%	2%
Ненормални сънища	<1%	2%
Нервна система		
Световъртеж	<1%	5%

главоболие	2%	2%
Стомашно-чревни гадене диария	 <1% <1%	 3% 2%
Общи разстройства умора	 2%	 2%
Кожа и подкожна тъкан Обрив[a]	 <1%	 6%
Ухо и лабиринт Световъртеж	 0	 2%

[a]Включва обединени термини: обрив, генерализиран обрив, макуларен обрив, макуло-папуларен обрив, сърбежен обрив и лекарствена ерупция.

В допълнение, безсъние от степен 1 е докладвано съответно от 7% и 4% от пациентите, получаващи долутегравир и фиксирана доза ефавиренц, емтрицитабин и тенофовир дизопроксил фумарат. Тези събития не са ограничаващи лечението.

Пациенти с опит в лечението, инхибитор на трансфера на интеграза нишки: В международно, многоцентрово, двойно-сляпо проучване (ING111762, SAILING), 719 заразени с HIV-1 възрастни с антиретровирусно лечение бяха рандомизирани и получават или долутегравир 50 mg веднъж дневно или ралтегравир 400 mg два пъти дневно с избран от изследователя фонов режим състоящ се от до 2 агента, включително поне един напълно активен агент. На 48-та седмица честотата на нежеланите събития, водещи до прекратяване на лечението, е 3% при пациенти, получаващи долутегравир 50 mg веднъж дневно + фонов режим и 4% при пациенти, получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно + фонов режим.

Единственият възникнал от лечението AR с умерен до тежък интензитет с най-малко 2% честота в двете групи на лечение е диария, 2% (6 от 354) при пациенти, получаващи долутегравир 50 mg веднъж дневно + фонов режим и 1% (5 от 361) при лица, получаващи ралтегравир 400 mg два пъти дневно + фонов режим.

По-рядко срещани нежелани реакции, наблюдавани при изпитвания, които не са лекувани и изпитват опит с лечение: Следните AR са се появили при по-малко от 2% от нелекувани или лекувани лица, получаващи долутегравир в комбиниран режим във всяко едно изпитване. Тези събития са включени поради тяхната сериозност и оценка на потенциалната причинно-следствена връзка.

Стомашно-чревни разстройства : Коремна болка, коремен дискомфорт, метеоризъм, болка в горната част на корема, повръщане.

Хепатобилиарни нарушения : Хепатит.

Мускулно-скелетни нарушения : Миозит.

Психиатрични разстройства : Суицидни мисли, опит, поведение или завършване. Тези събития са наблюдавани предимно при лица с предшестваща анамнеза за депресия или друго психиатрично заболяване.

Бъбречни и пикочни нарушения : Бъбречна недостатъчност.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан : Сърбеж.

Лабораторни аномалии:*Нелекувани пациенти*: Избрани лабораторни аномалии (степени 2 до 4) с влошаване на степента спрямо изходното ниво и представляващи най-лошата степен на токсичност при най-малко 2% от субектите в ЕДИНИЧНИ са представени в Таблица 3. Представена е средната промяна спрямо изходното ниво, наблюдавана за избрани стойности на липидите в таблица 4.

Таблица 3. Избрани лабораторни аномалии (степени 2 до 4) при нелекувани пациенти в ЕДИНИЧНО изпитване (Анализ на седмица 144)

Лабораторен параметър **Предпочитан срок**	**Долутегравир 50 mg+Абакавир Сулфат и ламивудин** **Веднъж дневно** **(n = 414)**	**Ефавиренц/Емтрицитабин/ Тенофовир дизопроксил фумарат** **Веднъж дневно** **(n = 419)**
ALT Степен 2 (>2,5 до 5,0 x ULN) Степен 3 до 4 (>5,0 x ULN)	 3% 1%	 5% <1%
AST Степен 2 (>2,5 до 5,0 x ULN) Степен 3 до 4 (>5,0 x ULN)	 3% 1%	 4% 3%
Общ билирубин Степен 2 (1,6 до 2,5 x ULN) Степен 3 до 4 (>2,5 x ULN)	 <1% <1%	 <1% <1%
Креатин киназа Степен 2 (6,0 до 9,9 x ULN) Степен 3 до 4 (≥10,0 x ULN)	 5% 7%	 3% 8%
Хипергликемия Степен 2 (126 до 250 mg/dL) Степен 3 (>250 mg/dL)	 9% 2%	 6% <1%
липаза Степен 2 (>1,5 до 3,0 x ULN) Степен 3 до 4 (>3,0 x ULN)	 11% 5%	 11% 4%
Общо неутрофили 2 степен (0,75 до 0,99 x 10^9) Оценка от 3 до 4 (<0,75 x 10^9)	 4% 3%	 5% 3%

ULN = Горна граница на нормата

Таблица 4. Средна промяна спрямо изходното ниво в липидните стойности на гладно при нелекувани пациенти в ЕДИНИЧНО проучване (Анализ на седмица 144[a])

Лабораторен параметър **Предпочитан срок**	**Долутегравир 50 mg+Абакавир и ламивудин** **Веднъж дневно** **(n = 414)**	**Ефавиренц/Емтрицитабин/Тенофовир Дизопроксил фумарат** **Веднъж дневно** **(n = 419)**
Холестерол (mg/dL)	24.0	26.7
HDL холестерол (mg/dL)	5.4	7.2
LDL холестерол (mg/dL)	16.0	14.6
Триглицериди (mg/dL)	13.6	31.9

[a]Субектите, приемащи липидо-понижаващи средства на изходното ниво, бяха изключени от тези анализи (19 субекта във всяка ръка в ЕДИНИЧНА: долутегравир + фиксирана доза абакавир сулфат и ламивудин n = 30 и фиксирана доза ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат = фумарат). Деветдесет и четири субекта започнаха липидо-понижаващо средство след изходното ниво; техните последни стойности на гладно по време на лечение (преди започване на лекарството) са използвани независимо дали са преустановили приема на лекарството (долутегравир + фиксирана доза абакавир сулфат и ламивудин n = 36 и фиксирана доза ефавиренц/емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат n = 36) .

Пациенти с опит в лечението, инхибитор на трансфера на интеграза нишки: Лабораторните аномалии, наблюдавани при SAILING, като цяло са сходни в сравнение с наблюденията, наблюдавани в проучванията, които не са лекувани.

Коинфекция на хепатит B и/или вирус на хепатит C: Във фаза 3 изпитвания, субекти с коинфекция на хепатит B и/или C вирус бяха разрешени да се включат при условие, че изходните чернодробни химични тестове не надвишават 5 пъти горната граница на нормата. Като цяло профилът на безопасност при пациенти с коинфекция с хепатит B и/или C е подобен на този, наблюдаван при пациенти без коинфекция с хепатит B или C, въпреки че честотата на AST и ALT аномалии са по-високи в подгрупата с хепатит B и/или коинфекция с вирус C за всички групи на лечение. Аномалии на ALT от степен 2 до 4 при ко-инфектирани хепатит B и/или C в сравнение с моноинфектирани с HIV субекти, получаващи долутегравир, са наблюдавани при 18% срещу 3% при доза от 50 mg веднъж дневно.*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.2)]*.

Промени в серумния креатинин: Доказано е, че долутегравир повишава серумния креатинин поради инхибиране на тубулната секреция на креатинин, без да засяга бъбречната гломерулна функция*[виж Клинична фармакология (12.2)]*. Увеличенията на серумния креатинин се наблюдават през първите 4 седмици от лечението и остават стабилни през 96 седмици. При нелекувани лица, средна промяна от изходното ниво от 0,15 mg/dL (диапазон: -0,32 mg/dL до 0,65 mg/dL) се наблюдава след 96 седмици лечение. Повишаването на креатинина е сравнимо с фоновите NRTIs и е сходно при пациенти с опит в лечението.

Опит от клинични изпитвания при педиатрични пациенти:IMPAACT P1093 е текущо многоцентрово, открито, несравнително проучване на приблизително 160 HIV-1-инфектирани педиатрични субекта на възраст от 4 седмици до по-малко от 18 години, от които 46 лекувани, нелекувани от INSTI пациенти на възраст от 6 до по-малко от Записани са 18 години*[виж употреба в специфични популации (8.4), Клинични проучвания (14.2)]*.

Профилът на нежеланите реакции е подобен на този при възрастни. AR от степен 2, съобщени от повече от един субект, са намален брой на неутрофилите (n = 3) и диария (n = 2). Няма съобщени AR от степен 3 или 4, свързани с лекарства. Никакви ARs не са довели до прекратяване.

Лабораторните аномалии от степен 3 или 4, съобщени при повече от един субект, са повишен общ билирубин (n = 3) и намален брой на неутрофилите (n = 2). Промените в средния серумен креатинин са подобни на тези, наблюдавани при възрастни.

3TC

Панкреатит: Панкреатит, който в някои случаи е бил фатален, е наблюдаван при педиатрични пациенти с опит с антиретровирусни нуклеозиди, получаващи 3TC самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни средства. В открито проучване за повишаване на дозата (NUCA2002), 14 субекта (14%) са развили панкреатит, докато са получавали монотерапия с 3TC. Трима от тези пациенти са починали от усложнения от панкреатит. Във второ отворено изпитване (NUCA2005), 12 субекта (18%)

развит панкреатит. В проучването ACTG300 не е наблюдаван панкреатит при 236 пациенти, рандомизирани на 3TC плюс зидовудин. Панкреатит е наблюдаван при 1 субект в това проучване, който получава отворен 3TC в комбинация със зидовудин и ритонавир след прекратяване на монотерапията с диданозин*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.8)]*.

TDF

Нежелани реакции от клинични изпитвания при възрастни, заразени с HIV-1: Повече от 12 000 субекта са били лекувани с TDF самостоятелно или в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти за периоди от 28 дни до 215 седмици в клинични проучвания и програми за разширен достъп. Повече от 1500 субекта са получавали TDF 300 mg веднъж дневно в клинични проучвания; над 11 000 субекта са получили TDF в програми за разширен достъп.

Най-честите нежелани реакции (честота по-голяма или равна на 10%, степени 2 до 4), идентифицирани от някое от 3-те големи контролирани клинични проучвания включват обрив, диария, главоболие, болка, депресия, астения и гадене.

*Промени в костната минерална плътност:*При възрастни пациенти, заразени с HIV-1 в проучване 903, е имало значително по-голямо средно процентно намаление от изходното ниво на КМП в лумбалния гръбначен стълб при субекти, получаващи TDF + 3TC + ефавиренц (-2,2% ± 3,9) в сравнение с субекти, получаващи ставудин + 3TC + ефавиренц (-1,0% ± 4,6) до 144 седмици. Промените в КМП на тазобедрената става са сходни между двете лекувани групи (-2,8% ± 3,5 в TDF срещу -2,4% ± 4,5 в групата на ставудин). И в двете групи по-голямата част от намаляването на КМП е настъпила през първите 24 до 48 седмици от изпитването и това намаление се е запазило през седмица 144. Двадесет и осем процента от пациентите, лекувани с TDF срещу 21% от пациентите, лекувани със ставудин загуби най-малко 5% от КМП на гръбначния стълб или 7% от КМП в тазобедрената става. Клинично значими фрактури (с изключение на пръстите на ръцете и краката) са докладвани при 4 лица в групата TDF и 6 субекта в групата на ставудин. В допълнение, има значително увеличение на биохимичните маркери на костния метаболизъм (серумна костно-специфична алкална фосфатаза, серумен остеокалцин, серумен C телопептид и N телопептид в урината) и по-високи серумни нива на паратироиден хормон и 1,25 нива на витамин D в TDF групата спрямо ставудиновата група; обаче, с изключение на специфичната за костите алкална фосфатаза, тези промени доведоха до стойности, които остават в нормалните граници 25 Нива на витамин D в групата TDF спрямо групата на ставудин; обаче, с изключение на специфичната за костите алкална фосфатаза, тези промени доведоха до стойности, които остават в нормалните граници 25 Нива на витамин D в групата TDF спрямо групата на ставудин; обаче, с изключение на специфичната за костите алкална фосфатаза, тези промени доведоха до стойности, които остават в нормалните граници*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.7)]*.

6.2 Постмаркетингов опит

В допълнение към нежеланите реакции, съобщени от клинични проучвания, по време на постмаркетинговата употреба са установени следните нежелани реакции за всеки от отделните компоненти на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Тъй като тези реакции се съобщават доброволно от популация с неизвестен размер, не винаги е възможно надеждно да се оцени тяхната честота или да се установи причинно-следствена връзка с експозицията на лекарството.

Долутегравир

Хепатобилиарни нарушения:остра чернодробна недостатъчност, хепатотоксичност

разследвания:тегло се увеличи

Мускулно-скелетна: артралгия, миалгия

психиатрична:тревожност

3TC

Тяло като цяло: преразпределение/натрупване на телесни мазнини

Ендокринни и метаболитни: хипергликемия

Общ: слабост

Хемични и лимфни: anemia (including pure red cell aplasia and severe anemias progressing on therapy)

Hepatic and Pancreatic: lactic acidosis and hepatic steatosis *[see Warnings and Precautions (5.6)]*, posttreatment exacerbations of hepatitis B *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

Hypersensitivity: anaphylaxis, urticaria

Musculoskeletal: muscle weakness, CPK elevation, rhabdomyolysis

Skin: alopecia, pruritus

TDF

Immune System Disorders: allergic reaction, including angioedema

Metabolism and Nutrition Disorders: lactic acidosis, hypokalemia, hypophosphatemia

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: dyspnea

Gastrointestinal Disorders: pancreatitis, increased amylase, abdominal pain

Hepatobiliary Disorders: hepatic steatosis, hepatitis, increased liver enzymes (most commonly AST, ALT gamma GT)

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: rash

Нарушения на опорно-двигателния апарат и съединителната тъкан: рабдомиолиза, остеомалация (проявяваща се като болка в костите и която може да допринесе за фрактури), мускулна слабост, миопатия

Бъбречни и пикочни нарушения: остра бъбречна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, остра тубулна некроза, синдром на Фанкони, проксимална бъбречна тубулопатия, интерстициален нефрит (включително остри случаи), нефрогенен безвкусен диабет, бъбречна недостатъчност, повишен креатинин, протеинурия, полиурия

Общи смущения и условия на мястото на администрацията: астения

Следните нежелани реакции, изброени под заглавията на телесната система по-горе, могат да се появят като последица от проксимална бъбречна тубулопатия: рабдомиолиза, остеомалация, хипокалиемия, мускулна слабост, миопатия, хипофосфатемия

7 ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

7.1 Ефект на Dolutegravir, 3TC или TDF върху фармакокинетиката на други агенти

Долутегравир:

In vitro долутегравир инхибира бъбречните транспортери на органични катиони OCT2 (IC_{50}= 1,93 микроМ) и транспортер за екструдиране на множество лекарства и токсини (MATE)l (IC_{50}= 6,34 микроМ). In vivo, долутегравир инхибира тубулната секреция на креатинин чрез инхибиране на OCT2 и потенциално MATEl. Долутегравир може да повиши плазмените концентрации на лекарства, елиминирани чрез OCT2 или MATE1 (дофетилид и метформин, Таблица 5)*[вижте Противопоказания (4), Лекарствени взаимодействия (7.3)]*.

In vitro, долутегравир инхибира базолатералните бъбречни транспортери, органичен анионен транспортер (OAT)1 (IC_{50}= 2,12 микроМ) и OAT3 (IC_{50}= 1,97 микроМ). Въпреки това, in vivo, долутегравир не променя плазмените концентрации на тенофовир или пара-аминохипурат, субстрати на OAT1 и OAT3.

In vitro долутегравир не инхибира (IC_{50}повече от 50 микроМ) следното: цитохром P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2Cl9, CYP2D6, CYP3A, уридин дифосфат (UDP)-glucuronosil PUG1Alconosil трансфер-TUG gp), протеин за устойчивост на рак на гърдата (BCRP), помпа за износ на жлъчна сол (BSEP), органичен анионен транспортен полипептид (OATP)1B1, OATP1B3, OCT1, протеин с множествена лекарствена резистентност (MRP)2 или MRP4. In vitro долутегравир не индуцира CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. Въз основа на тези данни и резултатите от проучванията за лекарствени взаимодействия, не се очаква долутегравир да повлияе на фармакокинетиката на лекарства, които са субстрати на тези ензими или транспортери.

7.2 Ефект на други агенти върху фармакокинетиката на Dolutegravir, 3TC или TDF

Долутегравир:

Долутегравир се метаболизира от UGT1A1 с известен принос от CYP3A. Долутегравир също е субстрат на UGT1A3, UGT1A9, BCRP и P-gp in vitro. Лекарствата, които индуцират тези ензими и транспортери, могат да намалят плазмената концентрация на долутегравир и да намалят терапевтичния ефект на долутегравир.

Едновременното приложение на долутегравир и други лекарства, които инхибират тези ензими, може да повиши плазмената концентрация на долутегравир.

Етравирин значително намалява плазмените концентрации на долутегравир, но ефектът на етравирин е смекчен от едновременното приложение на лопинавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир и се очаква да бъде смекчен от атазанавир/ритонавир (Таблица 5)*[вижте Лекарствени взаимодействия (7.3), Клинична фармакология (12.3)]*.

In vitro долутегравир не е субстрат на OATP1B1 или OATP1B3.

7.3 Значителни лекарствени взаимодействия за Dolutegravir, 3TC или TDF

Не са провеждани проучвания за взаимодействие лекарство-лекарство с таблетки с фиксирана доза долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Долутегравир:

Таблица 5 предоставя клинични препоръки в резултат на лекарствени взаимодействия с долутегравир. Тези препоръки се основават или на проучвания за лекарствени взаимодействия, или на прогнозирани взаимодействия поради очакваната степен на взаимодействие и потенциал за сериозни нежелани събития или загуба на ефикасност.*[виж Клинична фармакология (12.3)]*.

Таблица 5. Установени и други потенциално значими лекарствени взаимодействия за долутегравир: Промени в дозата или режима могат да бъдат препоръчани въз основа на проучвания за лекарствени взаимодействия или прогнозирани взаимодействия

Съпътстващо лекарство **клас:** Име на лекарството	Ефект върху концентрацията на **Долутегравир и/или** Съпътстващо лекарство	Клиничен коментар
HIV-1 антивирусни средства		
Ненуклеозиден обрат инхибитор на транскриптаза: Етравирин[a]	↓Долутегравир	Не се препоръчва употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с етравирин без едновременно приложение на атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир или лопинавир/ритонавир.
Ненуклеозиден обрат инхибитор на транскриптаза: Ефавиренц[a]	↓Долутегравир	Трябва да се вземе допълнителна доза от 50 mg долутегравир, разделена с 12 часа от таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.*[вижте Дозировка и приложение (2.3)]*.
Ненуклеозиден обрат инхибитор на транскриптаза: невирапин	↓Долутегравир	Избягвайте едновременното приложение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, тъй като няма достатъчно данни, за да се направят препоръки за дозиране.
Протеазен инхибитор: Фозампренавир/ритонавир[a] Типранавир/ритонавир[a]	↓Долутегравир	Трябва да се вземе допълнителна доза от 50 mg долутегравир, разделена с 12 часа от таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.*[вижте Дозировка и приложение (2.3)]*.
Други агенти		
Дофетилид	-Дофетилид	Едновременното приложение е противопоказано с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат*[виж Противопоказания (4).]*
Карбамазепин[a]	↓Долутегравир	Трябва да се вземе допълнителна доза от 50 mg долутегравир, разделена с 12 часа от таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.*[вижте Дозировка и приложение (2.3)]*.
Окскарбазепин	↓Долутегравир	Избягвайте едновременното приложение с долутегравир,

Фенитоин Фенобарбитал жълт кантарион*(Hypericum perforatum)*		ламивудин, и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки, защото има недостатъчно данни за създаване дозиране препоръки.
Лекарства, съдържащи поливалентни катиони (напр. Mg или Al): Антиациди, съдържащи катиони[a]или лаксативи сукралфат Буферирани лекарства	↓Долутегравир	Прилагайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат 2 часа преди или 6 часа след приема на лекарства, съдържащи поливалентни катиони.
Орални добавки с калций или желязо, включително мултивитамини съдържащи калций или желязо[a]	↓Долутегравир	Прилагайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат 2 часа преди или 6 часа след приема на добавки, съдържащи калций или желязо. Алтернативно, долутегравир и добавки, съдържащи калций или желязо, могат да се приемат заедно с храна.
Метформин	↑Метформин	Вижте информацията за предписване на метформин за оценка на ползата и риска от едновременната употреба на DOVATO и метформин.
Рифампин[a]	↓Долутегравир	Трябва да се вземе допълнителна доза от 50 mg долутегравир, разделена с 12 часа от таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.*[вижте Дозировка и приложение (2.3)]*.

[a]*Вижте Клинична фармакология (12.3) Таблица 8 или Таблица 9 за степента на взаимодействие.*

TDF:

Таблица 6 предоставя списък на установените или клинично значими лекарствени взаимодействия. Описаните лекарствени взаимодействия се основават на проучвания, проведени с TDF*[виж Клинична фармакология (12.3)]*.

Таблица 6. Установени и значими[a]Лекарствени взаимодействия за TDF: Може да се препоръча промяна в дозата или режима въз основа на проучвания за лекарствени взаимодействия

Съпътстващо лекарство **Клас: Име на лекарството**	**Влияе на Концентрация[б]**	**Клиничен коментар**
NRTI: диданозин	↑ диданозин	Пациентите, получаващи TDF, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и диданозин, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за свързани с диданозин нежелани реакции. Прекратете приема на диданозин при пациенти, които развиват свързани с диданозин нежелани реакции. По-високите концентрации на диданозин могат да потенцират свързаните с диданозин нежелани реакции, включително панкреатит и невропатия. Потискане на броя на CD4+ клетките е наблюдавано при пациенти, получаващи TDF с диданозин 400 mg дневно. При пациенти с тегло над 60 kg намалете дозата на диданозин до 250 mg, когато се прилага едновременно

		с TDF. При пациенти с тегло под 60 kg намалете дозата на диданозин до 200 mg, когато се прилага едновременно с TDF. При едновременно приложение, тенофовир дизопроксил фумарат и Videx®- EC може да се приема на гладно или с лека храна (по-малко от 400 kcal, 20% мазнини).
HIV-1 протеаза **Инхибитори:** атазанавир лопинавир/ритонавир атазанавир/ритонавир дарунавир/ритонавир	↓ атазанавир ↑ тенофовир	Когато се прилага едновременно с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, атазанавир 300 mg трябва да се прилага с ритонавир 100 mg. Наблюдавайте пациенти, получаващи таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат едновременно с лопинавир/ритонавир, атазанавир, подсилен с ритонавир, или дарунавир, подсилен с ритонавир, за нежелани реакции, свързани с TDF. Прекратете приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти, които развиват свързани с TDF нежелани реакции.
Хепатит С антивирусен Агенти: софосбувир/велпатасвир софосбувир/велпатасвир/воксилапревир ледипасвир/софосбувир	↑ тенофовир	Наблюдавайте пациенти, получаващи таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат едновременно с EPCLUSA®(софосбувир/велпатасвир) или VOSEVI® (софосбувир/велпатасвир/воксилапревир) за нежелани реакции, свързани с TDF. Наблюдавайте пациенти, получаващи таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат едновременно с HARVONI®(ледипасвир/софосбувир) без комбинация от HIV-1 протеазен инхибитор/ритонавир или HIV-1 протеазен инхибитор/кобицистат за нежелани реакции, свързани с TDF. При пациенти, получаващи таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат едновременно с HARVONI®и HIV-1 протеазен инхибитор/ритонавир или HIV-1 протеаза комбинация инхибитор/кобицистат, помислете за алтернативна HCV или антиретровирусна терапия, тъй като безопасността на повишените концентрации на тенофовир в тази среда не е установена. Ако е необходимо едновременно приложение, наблюдавайте за нежелани реакции, свързани с TDF.

а. Тази таблица не включва всичко.
б. ↑=Увеличение, ↓=Намаляване

Лекарства, засягащи бъбречната функция:

Тенофовир се елиминира основно чрез бъбреците*[вижте Клинична фармакология (12.3)]*. Едновременното приложение на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с лекарства, които се елиминират чрез активна тубулна секреция, може да повиши серумните концентрации на тенофовир и/или едновременно прилаганото лекарство. Някои примери включват, но не се ограничават до, ацикловир, цидофовир, ганцикловир, валацикловир, валганцикловир, аминогликозиди (например гентамицин) и високи дози или множество НСПВС*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.6)]*. Лекарства, които намаляват бъбречната функция

функция може да повиши концентрацията на тенофовир.

Не прилагайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с HEPSERA (адефовир дипивоксил).

Лекарства, инхибиращи транспортерите на органични катиони:

3TC, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, се елиминира предимно в урината чрез активна органична катионна секреция. Трябва да се има предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, прилагани едновременно, особено когато основният им път на елиминиране е активната бъбречна секреция чрез органичната катионна транспортна система (напр. триметоприм)*[виж Клинична фармакология (12.3)]*. Няма налични данни относно взаимодействията с други лекарства, които имат механизми на бъбречен клирънс, подобен на този на 3TC.

сорбитол:

Едновременното приложение на единични дози ламивудин и сорбитол води до дозозависимо намаляване на 3TC на сорбитол. Когато е възможно, избягвайте употребата на лекарства, съдържащи сорбитол, с 3TC*[виж Клинична фармакология (12.3)]*.

7.4 Лекарства без клинично значими взаимодействия с Dolutegravir

При проучвания за лекарствени взаимодействия долутегравир не е имал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на следните лекарства: даклатасвир, тенофовир, метадон, мидазолам, рилпивирин и перорални контрацептиви, съдържащи норгестимат и етинил естрадиол. При сравнения на кръстосани проучвания с исторически фармакокинетични данни за всяко взаимодействащо лекарство, изглежда, че долутегравир не повлиява фармакокинетиката на следните лекарства: атазанавир, дарунавир, ефавиренц, етравирин, фозампренавир, лопинавир, ритонавир и боцепревир.

Дарунавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, рилпивирин, тенофовир, боцепревир, даклатасвир, преднизон, рифабутин и омепразол нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на долутегравир.

8 ИЗПОЛЗВАНЕ ПРИ СПЕЦИФИЧНИ ПОПУЛАЦИИ

8.1 Бременност

Резюме на риска

Предварителните данни от обсервационно проучване идентифицират възможен повишен риск от дефекти на невралната тръба, когато долутегравир, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, се прилага по време на зачеването в сравнение с антиретровирусни схеми, които не съдържат долутегравир. Тъй като дефектите, свързани със затварянето на невралната тръба, възникват от зачеването до първите 6 гестационни седмици, ембрионите, изложени на долутегравир от момента на зачеването до първите 6 гестационни седмици, са изложени на потенциален риск. В допълнение, 2 от 4-те вродени дефекта (енцефалоцеле и ониенцефалия), които са наблюдавани при употребата на долутегравир, въпреки че често се наричат дефекти на невралната тръба, могат да възникнат след затваряне на невралната тръба, чийто период от време може да бъде по-късно от 6 седмици от бременност, но в рамките на първия триместър.

с употребата на долутегравир и тъй като датата на зачеване може да не бъде определена с точност, избягвайте употребата на долутегравир по време на зачеването до първия триместър на бременността. Не са докладвани дефекти на невралната тръба при бебета, родени от майки, които са започнали долутегравир след първия триместър на бременността*(вижте данни)*.

Ако има планове за забременяване или ако бременността се потвърди по време на лечението с долутегравир през първия триместър, ако е възможно, преминете към алтернативен режим. Посъветвайте бременни юноши и възрастни за потенциалния риск за ембриона, изложен на долутегравир от момента на зачеването до първия триместър на бременността.

Няма достатъчно данни при хора за употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат по време на бременност, за да се оцени окончателно свързан с лекарството риск от вродени дефекти и спонтанен аборт. Наличните данни от Регистъра на антиретровирусната бременност (APR) не показват разлика в честотата на общите вродени дефекти за ламивудин или тенофовир дизопроксил фумарат в сравнение с фоновата честота за големи вродени дефекти от 2,7% в референтната популация на САЩ на програмата за вродени дефекти на Metropolitan Atlanta (MACDP) (*виж Данни*). Основният риск от големи вродени дефекти и спонтанен аборт за посочената популация е неизвестен. В общото население на САЩ, изчисленият фон за големи вродени дефекти и спонтанен аборт при клинично признати бременности е съответно 2% до 4% и 15% до 20%.

В проучвания за репродукция при животни не са наблюдавани доказателства за неблагоприятни резултати от развитието на долутегравир при системни експозиции (AUC) по-малки от (зайци) и приблизително 27 пъти (плъхове) експозиция при хора при максималната препоръчвана доза за хора (MRHD) на долутегравир*(вижте данни)*. Пероралното приложение на ламивудин при бременни зайци по време на органогенезата е довело до ембриолеталност при системна експозиция (AUC), подобна на препоръчваната клинична доза; въпреки това, не са наблюдавани нежелани реакции при перорално приложение на ламивудин на бременни плъхове по време на органогенезата при плазмени концентрации (Cmax) 35 пъти по-високи от препоръчваната клинична доза*(вижте данни)*. Не са наблюдавани неблагоприятни ефекти върху развитието, когато TDF се прилага при дози/експозиции ≥14 (TDF) и 2,7 (тенофовир) пъти по-високи от препоръчителната дневна доза TDF*(вижте данни)*.

Данни

Човешки данни

*Долутегравир:*Към май 2018 г., в текущо проучване за наблюдение на резултатите от раждането в Ботсвана, има съобщени 4 случая на дефекти на невралната тръба от 426 раждания (0,94%) на майки, които са били изложени на схеми, съдържащи долутегравир по време на зачеването. За сравнение, степента на разпространение на дефектите на невралната тръба е 0,12% (14/11 300) в рамото без долутегравир и 0,09% (61/66 057) в рамото, неинфектирано с HIV. Четири докладвани случая с долутегравир включват по един случай на енцефалоцеле, аненцефалия, миеломенингоцеле и иниенцефалия. Нито едно бебе, родено от жена, започнала долутегравир по време на бременност, не е имало дефект на невралната тръба (n = 2,812).

Данните, анализирани до момента от други източници, включително APR, клинични изпитвания и постмаркетингови данни, са недостатъчни за справяне с риска от дефекти на невралната тръба с долутегравир.

*3TC:*Въз основа на проспективни доклади от ГПР за над 11 000 експозиции на 3TC по време на бременност, водещи до живородени (включително над 4 500 експонирани през първия триместър), няма разлика между общия риск от вродени дефекти за 3TC в сравнение с процента на фонови дефекти при раждане от 2,7% в референтната популация на САЩ на MACDP. Разпространението на дефектите при живородени е 3,1% (95% CI: 2,6% до 3,6%) след експозиция в първия триместър на схеми, съдържащи 3TC, и 2,8% (95% CI: 2,5%, 3,3%) след експозиция във втори/трети триместър към схеми, съдържащи 3TC.

Фармакокинетиката на 3TC е проучена при бременни жени по време на 2 клинични проучвания, проведени в Южна Африка. Проучванията оценяват фармакокинетиката при 16 жени на 36 гестационна седмица, използващи 150 mg 3TC два пъти дневно със зидовудин, 10 жени на 38 гестационна седмица, използващи 150 mg ламивудин два пъти дневно със зидовудин, и 10 жени на 38 гестационна седмица, използващи 3TC 300 mg два пъти дневно без други антиретровирусни средства. Тези проучвания не са предназначени или захранвани, за да предоставят информация за ефикасността. Концентрациите на 3TC като цяло са сходни в серумните проби от майката, новороденото и пъпната връв. В подгрупа от субекти, проби от околоплодна течност бяха събрани след естествено разкъсване на мембраните и потвърдиха, че 3TC преминава през плацентата при хора. Въз основа на ограничени данни при раждането, средните (диапазон) концентрации на амниотичната течност на 3TC са 3,9 (1,2 до 12.

*TDF:*Въз основа на проспективни доклади от APR експозиции на режими, съдържащи TDF по време на бременност, водещи до живородени (включително 3 342 експонирани през първия триместър и 1 475 експонирани през втория/третия триместър), не е имало увеличение на общите големи вродени дефекти с TDF в сравнение с процент на фонови вродени дефекти от 2,7% в референтна популация на САЩ на MACDP. Разпространението на големи вродени дефекти при живородени е 2,3% (95% CI: 1,8% до 2,8%) при експозиция в първия триместър на схеми, съдържащи TDF, и 2,1% (95% CI: 1,4% до 3,0%) при излагане на втори/трети триместър на режими, съдържащи TDF.

Проспективните доклади от APR за общите големи вродени дефекти при бременности, изложени на TDF, се сравняват с фоновия процент на големи вродени дефекти в САЩ. Методологичните ограничения на ГПР включват използването на MACDP като външна сравнителна група. Ограниченията при използването на външен компаратор включват различия в методологията и популациите, както и обърквене поради основното заболяване.

Данни за животни

Долутегравир: Долутегравир се прилага перорално в доза до 1000 mg на kg дневно на бременни плъхове и зайци в дните на бременността от 6 до 17 и от 6 до 18, съответно, и на плъхове от ден 6 на бременност до 20 ден на кърмене/след раждане. Няма нежелани реакции върху ембрио-феталното (плъхове и зайци) или пре/постнаталното (плъхове) развитие са наблюдавани до най-високата тествана доза. По време на органогенезата системните експозиции (AUC) на долутегравир при зайци са били по-ниски от експозицията при хора при MRHD, а при плъхове са били приблизително 27 пъти по-високи от експозицията при хора при MRHD. В проучването за пре/постнатално развитие при плъхове е наблюдавано намалено телесно тегло на развиващото се потомство по време на кърмене при токсична за майката доза (приблизително 27 пъти експозицията при хора при MRHD).

3TC: 3TC се прилага перорално на бременни плъхове (при 90, 600 и 4000 mg на kg на ден) и

зайци (при 90, 300 и 1000 mg на kg на ден и при 15, 40 и 90 mg на kg на ден) по време на органогенезата (в дните на бременността 7 до 16 [плъх] и 8 до 20 [заек]). Не са наблюдавани данни за малформации на плода, дължащи се на ламивудин при плъхове и зайци при дози, произвеждащи плазмени концентрации (Cmax) приблизително 35 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчваната дневна доза. Доказателство за ранна ембриолетална смъртност се наблюдава при зайци при системни експозиции (AUC), подобни на тези, наблюдавани при хора, но няма индикация за този ефект при плъхове при плазмени концентрации (Cmax) 35 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчваната дневна доза . Проучванията при бременни плъхове показват, че 3TC се пренася към плода през плацентата. В проучването за плодовитост/пре- и постнатално развитие при плъхове, 3TC се прилага перорално в дози от 180, 900 и 4 000 mg на kg на ден (от преди чифтосване до следродилния ден 20). В проучването развитието на потомството, включително плодовитостта и репродуктивната ефективност, не е било повлияно от приложението на 3TC от майката.

*TDF:*TDF се прилага перорално на бременни плъхове (при 0, 50, 150 или 450 mg/kg/ден) и зайци (при 0, 30, 100 или 300 mg/kg/ден) чрез органогенеза (в дните на бременността от 7 до 17). и съответно от 6 до 18). Не са наблюдавани значими токсикологични ефекти при проучвания за ембрио-фетална токсичност, проведени с TDF при плъхове при дози до 14 пъти по-високи от дозата при хора въз основа на сравнения на телесната повърхност и при зайци при дози до 19 пъти над дозата при хора, базирани на сравнения на телесната повърхност . В проучване за пре/постнатално развитие при плъхове, TDF е прилаган перорално по време на кърмене в дози до 600 mg/kg/ден; не са наблюдавани нежелани реакции при потомството при експозиции на тенофовир приблизително 2,7 пъти по-високи от експозициите при хора при препоръчителната дневна доза TDF.

8.2 Кърмене

Резюме на риска

Центровете за контрол и превенция на заболяванията препоръчват майките, заразени с HIV-1, да не кърмят бебетата си, за да избегнат риска след раждането на предаване на HIV-1 инфекция.

Не е известно дали долутегравир присъства в човешката кърма, влияе ли върху производството на човешко мляко или има ефект върху кърменото бебе. Когато се прилага на кърмещи плъхове, долутегравир присъства в млякото*(вижте данни)*. Доказано е, че 3TC и TDF присъстват в човешката кърма. Не е известно дали 3TC или TDF влияят върху производството на мляко или имат ефект върху кърменото бебе.

Поради потенциала за (1) предаване на HIV-1 (при HIV-отрицателни бебета), (2) развитие на вирусна резистентност (при HIV-позитивни бебета) и (3) нежелани реакции при кърмено бебе, подобни на тези, наблюдавани при възрастни , инструктирайте майките да не кърмят, ако приемат таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Данни

Човешки данни

*TDF:*В проучване на 50 кърмещи жени на режим, съдържащ тенофовир, между 1 и 24 седмици след раждането (средно 13 седмици), след 7 дни лечение, тенофовир не се открива в плазмата на повечето кърмачета. Нямаше сериозни нежелани събития.

Данни за животни

*Долутегравир:*Долутегравир е основният свързан с лекарството компонент, екскретиран в млякото на кърмещи плъхове след еднократна перорална доза от 50 mg на kg на 10-ия ден на кърменето, с концентрации в млякото до приблизително 1,3 пъти по-високи от плазмените концентрации на майката, наблюдавани 8 часа след дозата.

8.3 Женски и мъжки с репродуктивен потенциал

Тестване за бременност

Направете тест за бременност при юноши и възрастни с детероден потенциал преди започване на долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки.

Контрацепция

Юноши и възрастни с детероден потенциал трябва да избягват употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат по време на зачеването през първия триместър на бременността поради потенциалния риск от дефекти на невралната тръба*[виж употреба в специфични популации (8.1)]*.

Посъветвайте юноши и възрастни с детероден потенциал, които приемат таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, да използват последователно ефективна контрацепция.

8.4 Педиатрична употреба

Долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки са формула с фиксирана доза, която не може да се коригира за пациенти с тегло под 40 kg.

8.5 Гериатрична употреба

Clinical trials of individual components of dolutegravir, lamivudine, and tenofovir disoproxil fumarate tablets did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and older to determine whether they respond differently from younger subjects. In general, caution should be exercised in the administration of dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets in elderly patients reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.6 Renal Impairment

Dolutegravir, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate tablets is not recommended for patients with creatinine clearance less than 50 mL per min or patients with end-stage renal

заболяване (ESRD), изискващо хемодиализа, тъй като таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат е комбинация с фиксирана доза и дозировката на отделните компоненти не може да се коригира. Ако е необходимо намаляване на дозата от 3TC или TDF, два компонента на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, при пациенти с креатининов клирънс под 50 mL на минута, тогава трябва да се използват отделните компоненти *[вижте Дозировка и приложение (2.4) и Клинична фармакология (12.3)].*

8.7 Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Score A или B). Ефектът на тежкото чернодробно увреждане (Child-Pugh Score C) върху фармакокинетиката на долутегравир, компонент на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, не е проучван. Поради това таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчват за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане*[виж Клинична фармакология (12.3)]*.

10 ПРЕДОЗИРАНЕ

Няма известно специфично лечение за предозиране с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Ако възникне предозиране, пациентът трябва да бъде наблюдаван и при необходимост да се прилага стандартно поддържащо лечение.

Долутегравир

Тъй като долутегравир се свързва силно с плазмените протеини, е малко вероятно той да бъде отстранен значително чрез диализа.

3TC

Тъй като незначително количество от 3TC е отстранено чрез (4-часова) хемодиализа, непрекъсната амбулаторна перитонеална диализа и автоматизирана перитонеална диализа, не е известно дали продължителната хемодиализа би осигурила клинична полза в случай на предозиране с 3TC.

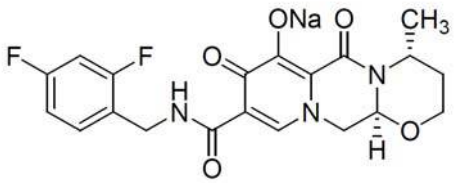
TDF

Тенофовир се отстранява ефективно чрез хемодиализа с екстракционен коефициент приблизително 54%. След единична доза от 300 mg TDF, 4-часова сесия на хемодиализа отстранява приблизително 10% от приложената доза тенофовир.

11 ОПИСАНИЕ

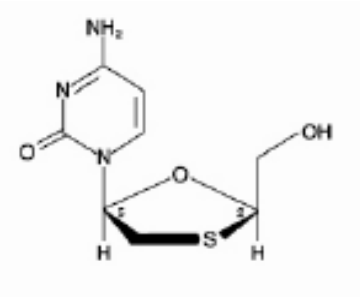
DOLUTEGRAVIR, като натриева сол на долутегравир, е лекарство за HIV INSTI. Химическото наименование на долутегравир натрий е натрий (4*P*,12a*C*)-9-{[(2,4-дифлуорофенил)метил]карбамоил}-4-метил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-хексахидро-2*X*-пиридо [1',2':4,5] пиразино[2,1-*б*] [1,3] оксазин-

7-олат. Емпиричната формула е $C_{20}X_{18}Ф_2H_3NaO_5$и молекулното тегло е 441,36 g на mol. Той има следната структурна формула:

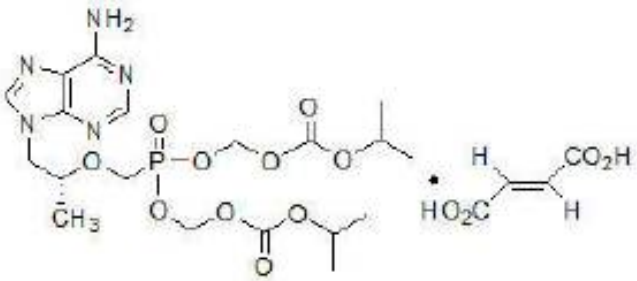


Долутегравир натрий е бял до светложълт прах и е слабо разтворим във вода.

LAMIVUDINE (известен също като 3TC) е търговска марка за ламивудин, синтетичен нуклеозиден аналог с
активност срещу HIV-1 и HBV. Химичното наименование на ламивудин е (2R,cis)-4-амино-1-(2-хидроксиметил-1,3-оксатиолан-5-ил)-(1H)-пиримидин-2-он. Ламивудинът е (-)енантиомерът на дидеокси аналог на цитидин. Ламивудин се нарича още (-)2',3'-дидеокси, 3'тиацитидин. Има молекулярна формула $C_8X_{11}H_3O_3S$ и молекулно тегло 229,3 g на mol. Той има следната структурна формула:



Ламивудинът е бяло до почти бяло кристално твърдо вещество с разтворимост от приблизително 70 mg на mL във вода при 20°C. Тенофовир дизопроксил фумарат (тенофовир DF, пролекарство на тенофовир) е сол на фумарова киселина на бис-изопропокси карбонил оксиметилов естер производно на тенофовир. Tenofovir DF се превръща в тенофовир, ацикличен нуклеозид фосфонат (нуклеотид) аналог на аденозин 5'-монофосфат.
Тенофовир проявява активност срещу обратната транскриптаза на HIV-1. Химичното наименование на тенофовир DF е 9-[(*P*)-2-[[бис[[(изопропоксикарбонил)окси]метокси]фосфинил]метокси]пропил]аденин фумарат (1:1). Има молекулярна формула $C_{19}X_{30}H_5O_{10}$НАСТОЛЕН КОМПЮТЪР$_4X_4O_4$и молекулно тегло 635,52. Той има следната структурна формула:



Tenofovir DF е бял до почти бял кристален прах с разтворимост 13,4 mg/mL в дестилирана вода при 25 °C. Той има коефициент на разпределение октанол/фосфатен буфер (pH 6,5) (log p) от 1,25 при 25 °C.

Всяка филмирана таблетка съдържа 50 mg долутегравир (еквивалентно на 52,6 mg долутегравир натрий), 300 mg ламивудин и 245 mg тенофовир дизопроксил (еквивалентно на 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат) и следните неактивни съставки: кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, жълт железен оксид, магнезиев стеарат, манитол, повидон, предварително желатинизирано нишесте, натриев нишестен гликолат и натриев стеарил фумарат. Таблетките са покрити с хидроксипропил метилцелулоза, титанов диоксид и триацетин.

12 КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизъм на действие

Долутегравир, 3TC и TDF са HIV-1 антивирусни средства*[виж микробиология (12.4)]*.

12.2 Фармакодинамика

Ефекти върху електрокардиограмата: Проведено е задълбочено QT проучване за долутегравир. Не са оценявани нито ефектите на 3TC, нито TDF като единични единици, нито на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с фиксирана доза върху QT интервала.

В рандомизирано, плацебо-контролирано, кръстосано проучване, 42 здрави субекта са получавали перорално приложение на еднократна доза плацебо, долутегравир 250 mg суспензия (експозиции приблизително 3 пъти от дозата от 50 mg веднъж дневно в стационарно състояние), и моксифлоксацин 400 mg (активен контрол) в произволна последователност. След корекция на изходното ниво и плацебо, максималната средна промяна на QTc въз основа на метода за корекция на Fridericia (QTcF) за долутегравир е 2,4 msec (1-странно 95% горна CI: 4,9 msec). Долутегравир не удължава QTc интервала за повече от 24 часа след дозата.

Ефекти върху бъбречната функция: Ефектът на долутегравир върху бъбречната функция е оценен в открито, рандомизирано, 3-раменно, паралелно, плацебо-контролирано проучване при здрави индивиди (n = 37), които са получавали долутегравир 50 mg веднъж дневно (n = 12), долутегравир 50 mg два пъти дневно (n = 13) или плацебо веднъж дневно (n = 12) в продължение на 14 дни. Намаляване на креатининовия клирънс, както е определено чрез 24-часово събиране на урина, е наблюдавано и при двете дози долутегравир след 14 дни лечение при пациенти, които са получавали 50 mg веднъж дневно (9% намаление) и 50 mg два пъти дневно (13% намаление) . Нито една доза долутегравир не е имала значителен ефект върху действителната скорост на гломерулна филтрация (определена от клирънса на сондата, йохексол) или ефективния бъбречен плазмен поток (определен от клирънса на сондата, пара-аминохипурат) в сравнение с плацебо.

12.3 Фармакокинетика

Фармакокинетика при възрастни

Таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат

Средните системни експозиции на долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат от комбинираните таблетки (50 mg/300 mg/300 mg) са сравними с тези от таблетките TIVICAY на ViiV USA (съдържащи долутегравир 50 mg), EPIVIR (таблетки, съдържащи ViiV USA ламивудин 300 mg) и VIREAD таблетки на Gilead Sciences, Inc. САЩ (съдържащи тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg), съответно, когато единични дози са били прилагани на здрави индивиди на гладно и на хранени условия.

Долутегравир: След перорално приложение на долутегравир, пикови плазмени концентрации се наблюдават 2 до 3 часа след приема. При дозиране веднъж дневно, фармакокинетичното стационарно състояние се постига в рамките на приблизително 5 дни със средни съотношения на натрупване за AUC, $C_{макс}$, и $C_{24ч}$ варира от 1,2 до 1,5. Долутегравир е P-гликопротеинов субстрат in vitro. Абсолютната бионаличност на долутегравир не е установена. Долутегравир се свързва силно (по-голям или равен на 98,9%) с човешките плазмени протеини въз основа на данни in vivo и свързването е независимо от плазмената концентрация на долутегравир. Привидният обем на разпределение (Vd/F) след приложение на 50 mg веднъж дневно се оценява на 17,4 L въз основа на популационен фармакокинетичен анализ.

Долутегравир се метаболизира основно чрез UGT1A1 с известен принос от CYP3A. След еднократна перорална доза от [^{14}C] долутегравир, 53% от общата перорална доза се екскретира непроменена с изпражненията. Тридесет и един процента от общата перорална доза се екскретира с урината, представена от етер глюкуронид на долутегравир (18,9% от общата доза), метаболит, образуван чрез окисление в бензиловия въглерод (3,0% от общата доза) и неговия хидролитичен N-деалкилиращ продукт (3,6% от общата доза). Бъбречното елиминиране на непроменено лекарство е по-малко от 1% от дозата. Долутегравир има терминален полуживот от приблизително 14 часа и привиден клирънс (CL/F) от 1,0 L на час въз основа на популационни фармакокинетични анализи.

Фармакокинетичните свойства на долутегравир са оценени при здрави възрастни индивиди и възрастни хора, заразени с HIV-1. Експозицията на долутегравир като цяло е сходна между здрави индивиди и HIV-1-инфектирани субекти.

Таблица 7. Оценки на фармакокинетични параметри в стационарно състояние на долутегравир при възрастни, заразени с HIV-1

Параметър	50 mg веднъж дневно геометрична средна (%CV)
$AUC_{(0-24)}$(mcg•h/mL)	53,6 (27)
° $C_{макс}$(мкг/мл)	3,67 (20)
° $C_{мин}$(мкг/мл)	1,11 (46)

*Цереброспинална течност (CSF):*При 12 нелекувани пациенти, приемащи долутегравир 50 mg дневно плюс абакавир/ламивудин, средната концентрация на долутегравир в CSF е 13,2 ng/mL (диапазон: 3,74 ng/mL до 18,3 ng/mL) 2 до 6 часа след приемане на дозата след 16 часа . Клиничното значение на това откритие не е установено.

Полиморфизми в ензими, метаболизиращи лекарства: В мета-анализ на проучвания при здрави субекти, субекти с UGT1A1 (n = 7) генотипове, придаващи лош метаболизъм на долутегравир, имат 32% по-нисък клирънс на долутегравир и 46% по-висока AUC в сравнение с субекти с генотипове, свързани с нормален метаболизъм чрез UGT1A1 (n = 41).

3TC: След перорално приложение 3TC се абсорбира бързо и се разпределя екстензивно. След многократно перорално приложение на 3TC 300 mg веднъж дневно в продължение на 7 дни при 60 здрави субекта, стационарно състояние $C_{макс}$(° $C_{макс, ss}$) е 2,04 ± 0,54 mcg на mL (средно ± SD) и 24-часовото стационарно състояние AUC ($AUC_{24, св}$) е 8,87 ± 1,83 mcg•час на mL. Свързването с плазмените протеини е ниско. Приблизително 70% от интравенозната доза 3TC се открива като непроменено лекарство в урината. Метаболизмът на 3TC е второстепенен път на елиминиране. При хора единственият известен метаболит е транссулфоксидният метаболит (приблизително 5% от пероралната доза след 12 часа). В повечето проучвания с еднократна доза при инфектирани с HIV-1 субекти, HBV-инфектирани субекти или здрави субекти със серумна проба за 24 часа след дозирането, наблюдаваният среден елиминационен полуживот ($t_{½}$) варира от 5 до 7 часа. При пациенти, заразени с HIV-1, общият клирънс е 398,5 ± 69,1 mL за минута (средно ± SD).

TDF: Фармакокинетичните свойства на TDF са обобщени в Таблица 8. След перорално приложение на TDF, максималните серумни концентрации на тенофовир се постигат за 1,0 ± 0,4 часа. По-малко от 0,7% от тенофовир се свързва с човешките плазмени протеини in vitro и свързването е независимо от концентрацията в диапазона от 0,01 до 25 -g/mL. Приблизително 70 до 80% от интравенозната доза тенофовир се открива като непроменено лекарство в урината. Тенофовир се елиминира чрез комбинация от гломерулна филтрация и активна тубулна секреция. След еднократна перорална доза TDF, крайният елиминационен полуживот на тенофовир е приблизително 17 часа.

Таблица 8. Фармакокинетични параметри на единична доза за тенофовир при възрастни[а]

	Тенофовир
Бионаличност на гладно орално[б](%)	25 (NC до 45.0)
Полуживот на елиминиране на плазмения терминал[б](час)	17 (12,0 до 25,7)
° $C_{макс}$ ° c(мкг/мл)	0,30±0,09
AUC° c(mcg·hr/mL)	2,29±0,69
CL/F° c(mL/min)	1043±115
$CL_{бъбречна}$ ° c(mL/min)	243±33

а. NC=Не се изчислява

б. Медиана (диапазон)

° C. Средно (± SD)

Ефекти на храната върху оралната абсорбция на долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат:Ефектът на храната върху таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат не е оценен. Въз основа на сравнения на кръстосани проучвания, не се очаква фармакокинетиката на долутегравир, ламивудин и тенофовир да бъде значително повлияна от храната, поради което таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат могат да се прилагат със или без храна.

Специфични популации

Чернодробно увреждане

Долутегравир : Долутегравир основно се метаболизира и елиминира от черния дроб. В проучване, сравняващо 8 субекта с умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Score B) с 8 съвпадащи здрави контроли, експозицията на долутегравир от единична доза от 50 mg е сходна между двете групи. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (Child-Pugh Score A или B). Ефектът на тежкото чернодробно увреждане (Child-Pugh Score C) върху фармакокинетиката на долутегравир не е проучван. Поради това долутегравир не се препоръчва за употреба при пациенти с тежко чернодробно увреждане.

3TC : Фармакокинетичните свойства на 3TC са определени при възрастни с увредена чернодробна функция. Фармакокинетичните параметри не се променят от намаляване на чернодробната функция. Безопасността и ефикасността на 3TC не са установени при наличие на декомпенсирано чернодробно заболяване.

TDF : Фармакокинетиката на тенофовир след еднократна доза от 300 mg тенофовир дизопроксил фумарат е проучена при неинфектирани с ХИВ лица с умерено до тежко чернодробно увреждане. Няма съществени промени във фармакокинетиката на тенофовир при пациенти с чернодробно увреждане в сравнение с пациенти без увреждане. Не се изисква промяна в дозировката на тенофовир дизопроксил фумарат при пациенти с чернодробно увреждане.

*Бъбречна недостатъчност:*Тъй като таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат са формулировка с фиксирана доза и не могат да се коригират дозата, таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат не се препоръчват при пациенти с креатининов клирънс под 50 mL в минута или пациенти с рентабилност заболяване (ESRD), изискващо хемодиализа*[вижте Дозировка и приложение (2.4)].*

*Пол:*Няма значими или клинично значими полови различия във фармакокинетиката на отделните компоненти (долутегравир, ламивудин или тенофовир дизопроксил фумарат) въз основа на наличната информация, анализирана за всеки от отделните компоненти.

*състезание:*Долутегравир и 3TC : Няма значими или клинично значими расови различия във фармакокинетиката на долутегравир или 3TC въз основа на наличната информация, анализирана за всеки от отделните компоненти.

TDF : Имаше недостатъчен брой от расови и етнически групи, различни от кавказката, за да се определят адекватно потенциалните фармакокинетични разлики между тези популации.

*Гериатрични пациенти:*Долутегравир : Анализите на популацията, използващи сборни фармакокинетични данни от проучвания при възрастни, показват, че възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на долутегравир.

3TC и TDF : Фармакокинетиката на 3TC или TDF не е проучвана при пациенти на възраст над 65 години.

*Педиатрични пациенти:*Долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки не трябва да се прилагат на педиатрични пациенти с тегло под 40 kg (88 lbs).

Долутегравир и 3TC : Фармакокинетиката на комбинацията от долутегравир и 3TC при педиатрични пациенти не е установена.

TDF : Фармакокинетиката на тенофовир в стационарно състояние е оценена при 8 инфектирани с HIV-1 педиатрични субекта (12 до по-малко от 18 години). Средно ± SD $C_{макс}$и $AUC_{тау}$са 0,38 ± 0,13 mcg/mL и 3,39 ± 1,22 mcg•hr/mL, съответно. Експозицията на тенофовир, постигната при тези педиатрични пациенти, получаващи перорални дневни дози TDF 300 mg, е подобна на експозицията, постигната при възрастни, получаващи дози TDF 300 mg веднъж дневно.

Проучвания за лекарствени взаимодействия:

Описаните проучвания за лекарствени взаимодействия са проведени с долутегравир, 3TC и/или TDF като единични единици; не са провеждани проучвания за лекарствени взаимодействия при използване на таблетки с фиксирана доза долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия между долутегравир и 3TC.

Долутегравир

Препоръките за дозиране или режими в резултат на установени и други потенциално значими лекарствени взаимодействия с долутегравир са дадени в Таблица 5*[виж Взаимодействия с лекарства (7.3)).*

Ефектите на долутегравир върху експозицията на едновременно прилаганите лекарства са обобщени в Таблица 9, а ефектите на едновременно прилаганите лекарства върху експозицията на долутегравир са обобщени в Таблица 10.

Таблица 9. Резюме на ефекта на долутегравир върху фармакокинетиката на едновременно прилаганото лекарство с

Лекарства, прилагани едновременно и доза(и)	Доза от Долутегравир	н	Средно геометрично съотношение (90% CI) на фармакокинетика Параметри на едновременно прилагано лекарство с/без Долутегравир Без ефект = 1,00		
			° $C_{макс}$	AUC	° C-или C_{24}
Даклатасвир 60 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	12	1.03 (0,84 до 1,25)	0,98 (0,83 до 1,15)	1.06 (0,88 до 1,29)
Елбасвир 50 mg веднъж дневно	50 мг единична доза	12	0,97 (0,89, 1,05)	0,98 (0,93, 1,04)	0,98 (0,93, 1,03)
Етинил естрадиол 0,035 mg	50 мг два пъти на ден	15	0,99 (0,91 до 1,08)	1.03 (0,96 до 1,11)	1.02 (0,93 до 1,11)
Гразопревир 200 mg веднъж дневно	50 мг единична доза	12	0,64 (0,44, 0,93)	0,81 (0,67, 0,97)	0,86 (0,79, 0,93)
Метформин 500 mg два пъти дневно	50 мг веднъж дневно	15[a]	1.66 (1,53 до 1,81)	1,79 (1,65 до 1,93)	_
Метформин 500 mg два пъти дневно	50 мг два пъти на ден	15[a]	2.11 (1,91 до 2,33)	2.45 (2,25 до 2,66)	_
метадон 16 до 150 mg	50 мг два пъти на ден	11	1.00 (0,94 до 1,06)	0,98 (0,91 до 1,06)	0,99 (0,91 до 1,07)
мидазолам 3 mg	25 мг веднъж дневно	10	_	0,95 (0,79 до 1,15)	_
норелгестромин 0,25 mg	50 мг два пъти на ден	15	0,89 (0,82 до 0,97)	0,98 (0,91 до 1,04)	0,93 (0,85 до 1,03)
Рилпивирин 25 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	16	1.10 (0,99 до 1,22)	1.06 (0,98 до 1,16)	1.21 (1,07 до 1,38)
Софосбувир 400 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	24	0,88 (0,80, 0,98)	0,92 (0,85, 0,99)	NA
Метаболит (GS-331007)			1.01 (0,93, 1,10)	0,99 (0,97, 1,01)	0,99 (0,97, 1,01)
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	15	1.09 (0,97 до 1,23)	1.12 (1,01 до 1,24)	1.19 (1,04 до 1,35)
Велпатасвир 100 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	24	0,94 (0,86, 1,02)	0,91 (0,84, 0,98)	0,88 (0,82, 0,94)

[a]Броят на субектите представлява максималния брой предмети, които са били оценени.

Таблица 10. Резюме на ефекта на едновременно прилаганите лекарства върху фармакокинетиката на долутегравир

Едновременно прилагани лекарства и Доза(и)	Доза от Долутегравир	н	Средно геометрично съотношение (90% CI) на фармакокинетични параметри на долутегравир с/без едновременно приложение Наркотици Без ефект = 1,00		
			° $C_{макс}$	AUC	° $C_{τ}$или C_{24}
Атазанавир 400 mg веднъж дневно	30 мг веднъж дневно	12	1,50 (1,40 до 1,59)	1.91 (1,80 до 2,03)	2,80 (2,52 до 3,11)

Атазанавир/ритонавир 300 mg/100 mg веднъж дневно	30 мг веднъж дневно	12	1.34 (1,25 до 1,42)	1.62 (1,50 до 1,74)	2.21 (1,97 до 2,47)
Дарунавир/ритонавир 600 mg/100 mg два пъти дневно	30 мг веднъж дневно	15	0,89 (0,83 до 0,97)	0,78 (0,72 до 0,85)	0,62 (0,56 до 0,69)
Ефавиренц 600 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	12	0,61 (0,51 до 0,73)	0,43 (0,35 до 0,54)	0,25 (0,18 до 0,34)
Елбасвир/гразопревир 50/200 mg веднъж дневно	50 мг единична доза	12	1.22 (1,05, 1,40)	1.16 (1,00, 1,34)	1.14 (0,95, 1,36)
Етравирин 200 mg два пъти дневно	50 мг веднъж дневно	16	0,48 (0,43 до 0,54)	0,29 (0,26 до 0,34)	0,12 (0,09 до 0,16)
Етравирин + дарунавир/ритонавир 200 mg + 600 mg/100 mg два пъти дневно	50 мг веднъж дневно	9	0,88 (0,78 до 1,00)	0,75 (0,69 до 0,81)	0,63 (0,52 до 0,76)
Етравирин + лопинавир/ритонавир 200 mg + 400 mg/100 mg два пъти дневно	50 мг веднъж дневно	8	1.07 (1.02 до 1.13)	1.11 (1,02 до 1,20)	1.28 (1,13 до 1,45)
Фозампренавир/ритонавир 700 mg/100 mg два пъти дневно	50 мг веднъж дневно	12	0,76 (0,63 до 0,92)	0,65 (0,54 до 0,78)	0,51 (0,41 до 0,63)
Лопинавир/ритонавир 400 mg/100 mg два пъти дневно	30 мг веднъж дневно	15	1.00 (0,94 до 1,07)	0,97 (0,91 до 1,04)	0,94 (0,85 до 1,05)
Рилпивирин 25 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	16	1.13 (1,06 до 1,21)	1.12 (1,05 до 1,19)	1.22 (1,15 до 1,30)
Тенофовир 300 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	15	0,97 (0,87 до 1,08)	1.01 (0,91 до l.11)	0,92 (0,82 до 1,04)
Типранавир/ритонавир 500 mg/200 mg два пъти дневно	50 мг веднъж дневно	14	0,54 (0,50 до 0,57)	0,41 (0,38 до 0,44)	0,24 (0,21 до 0,27)
Антиацид (Maalox®) едновременно приложение	50 мг единична доза	16	0,28 (0,23 до 0,33)	0,26 (0,22 до 0,32)	0,26 (0,21 до 0,31)
Антиацид (Maalox®) 2 часа след долутегравир	50 мг единична доза	16	0,82 (0,69 до 0,98)	0,74 (0,62 до 0,90)	0,70 (0,58 до 0,85)
Калциев карбонат 1200 mg едновременно приложение (на гладно)	50 мг единична доза	12	0,63 (0,50 до 0,81)	0,61 (0,47 до 0,80)	0,61 (0,47 до 0,80)
Калциев карбонат 1200 mg едновременно приложение (захранване)	50 мг единична доза	11	1.07 (0,83 до 1,38)	1.09 (0,84 до 1,43)	1.08 (0,81 до 1,42)
Калциев карбонат 1200 mg 2 часа след долутегравир	50 мг единична доза	11	1.00 (0,78 до 1,29)	0,94 (0,72 до 1,23)	0,90 (0,68 до 1,19)
Карбамазепин 300 mg два пъти дневно	50 мг веднъж дневно	16° c	0,67 (0,61 до 0,73)	0,51 (0,48 до 0,55)	0,27 (0,24 до 0,31)
Даклатасвир 60 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	12	1.29 (1,07 до 1,57)	1.33 (1,11 до 1,59)	1.45 (1,25 до 1,68)
Железен фумарат 324 mg едновременно приложение (на гладно)	50мг единична доза	11	0,43 (0,35 до 0,52)	0,46 (0,38 до 0,56)	0,44 (0,36 до 0,54)

Железен фумарат 324 mg едновременно приложение (хранено)	50 мг единична доза	11	1.03 (0,84 до 1,26)	0,98 (0,81 до 1,20)	1.00 (0,81 до 1,23)
Железен фумарат 324 mg 2 часа след долутегравир	50 мг единична доза	10	0,99 (0,81 до 1,21)	0,95 (0,77 до 1,15)	0,92 (0,74 до 1,13)
Едновременно приложение на мултивитамини (един ден).	50 мг единична доза	16	0,65 (0,54 до 0,77)	0,67 (0,55 до 0,81)	0,68 (0,56 до 0,82)
Омепразол 40 mg веднъж дневно	50 мг единична доза	12	0,92 (0,75 до 1,11)	0,97 (0,78 до 1,20)	0,95 (0,75 до 1,21)
Преднизон 60 mg веднъж дневно с понижаване	50 мг веднъж дневно	12	1.06 (0,99 до 1,14)	1.11 (1,03 до 1,20)	1.17 (1,06 до 1,28)
Рифампин[а] 600 mg веднъж дневно	50 мг два пъти на ден	11	0,57 (0,49 до 0,65)	0,46 (0,38 до 0,55)	0,28 (0,23 до 0,34)
Рифампин[б] 600 mg веднъж дневно	50 мг два пъти на ден	11	1.18 (1,03 до 1,37)	1.33 (1,15 до 1,53)	1.22 (1,01 до 1,48)
Рифабутин 300 mg веднъж дневно	50 мг веднъж дневно	9	1.16 (0,98 до 1,37)	0,95 (0,82 до 1,10)	0,70 (0,57 до 0,87)

[а]Сравнение е рифампицин, приеман с долутегравир 50 mg два пъти дневно, в сравнение с долутегравир 50 mg два пъти дневно.
[б]Сравнение е рифампицин, приеман с долутегравир 50 mg два пъти дневно, в сравнение с долутегравир 50 mg веднъж дневно.
[°с]Броят на субектите представлява максималния брой предмети, които са били оценени.

3TC

*Ефект на 3TC върху фармакокинетиката на други агенти:*Въз основа на резултатите от проучването in vitro, не се очаква 3TC при терапевтични лекарствени експозиции да повлияе на фармакокинетиката на лекарства, които са субстрати на следните транспортери: органичен анионен транспортен полипептид 1B1/3 (OATP1B1/3), протеин за устойчивост на рак на гърдата (BCRP), P-гликопротеин (P-gp), протеин за екструдиране на множество лекарства и токсини 1 (MATE1), MATE2-K, транспортер на органичен катион 1 (OCT1), OCT2 или OCT3.

*Ефект на други агенти върху фармакокинетиката на 3TC:*3TC е субстрат на MATE1, MATE2-K и OCT2 in vitro. Доказано е, че триметоприм (инхибитор на тези лекарствени транспортери) повишава плазмените концентрации на 3TC. Това взаимодействие не се счита за клинично значимо, тъй като не е необходимо коригиране на дозата на 3TC.

3TC е субстрат на P-gp и BCRP; въпреки това, като се има предвид неговата абсолютна бионаличност (87%), е малко вероятно тези транспортери да играят значителна роля в абсорбцията на 3TC. Следователно, съвместното приложение на лекарства, които са инхибитори на тези ефлуксни транспортери, е малко вероятно да повлияе на диспозицията и елиминирането на 3TC.

*интерферон алфа:*Няма значимо фармакокинетично взаимодействие между 3TC и интерферон алфа в проучване с 19 здрави мъже*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.7)].*

рибавирин: Данните in vitro показват, че рибавирин намалява фосфорилирането на 3TC, ставудин и зидовудин. Въпреки това, няма фармакокинетични (напр. плазмени концентрации или вътреклетъчни концентрации на трифосфорилиран активен метаболит) или фармакодинамични (напр. загуба на HIV-

Взаимодействие 1/HCV вирусологично потискане) е наблюдавано, когато рибавирин и 3TC (n = 18), ставудин (n = 10) или зидовудин (n = 6) са били прилагани едновременно като част от режим с множество лекарства на HIV-1/HCV со -заразени субекти*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.7)].*

*Сорбитол (помощно вещество):*3TC и разтворите на сорбитол бяха прилагани едновременно на 16 здрави възрастни субекта в открито, рандомизирано, 4-периодно кръстосано проучване с рандомизирана последователност. Всеки субект получава единична доза от 300 mg 3TC перорален разтвор самостоятелно или едновременно с единична доза от 3,2 грама, 10,2 грама или 13,4 грама сорбитол в разтвор. Едновременното приложение на 3TC със сорбитол води до дозозависимо намаление с 20%, 39% и 44% в $AUC_{(0-24)}$, 14%, 32% и 36% в $AUC_{(\infty)}$и 28%, 52% и 55% в $C_{макс}$на 3TC, респ.

Триметоприм/сулфаметоксазол: 3TC и TMP/SMX са прилагани едновременно на 14 HIV-1-позитивни субекта в едноцентрово, отворено, рандомизирано, кръстосано проучване. Всеки субект получава лечение с единична доза от 300 mg ламивудин и TMP 160 mg/SMX 800 mg веднъж дневно в продължение на 5 дни с едновременно приложение на 3TC 300 mg с петата доза при кръстосан дизайн. Едновременното приложение на TMP/SMX с 3TC води до повишаване с 43% ± 23% (средно ± SD) на AUC на ламивудин∞, намаление с 29% ± 13% в пероралния клирънс на ламивудин и намаление с 30% ± 36% в бъбречния клирънс на 3TC. Фармакокинетичните свойства на TMP и SMX не се променят при едновременно приложение с ламивудин. Няма информация относно ефекта върху 3TC фармакокинетиката на по-високи дози TMP/SMX, като тези, използвани при лечение на PCP.

*TDF:*При концентрации, значително по-високи (~300 пъти) от тези, наблюдавани in vivo*,*тенофовир не инхибира in vitro метаболизма на лекарството, медииран от някоя от следните човешки CYP изоформи: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 или CYP2E1. Наблюдавано е обаче малко (6%), но статистически значимо намаляване на метаболизма на субстрата на CYP1A. Въз основа на резултатите от in vitro експерименти и известния път на елиминиране на тенофовир, потенциалът за CYP медиирани взаимодействия, включващи тенофовир с други лекарствени продукти, е нисък.

TDF е оценен при здрави доброволци в комбинация с други антиретровирусни и потенциални съпътстващи лекарства. Таблици 11 и 12 обобщават фармакокинетичните ефекти на едновременно прилаганото лекарство върху фармакокинетиката на тенофовир и ефектите на TDF върху фармакокинетиката на едновременно прилаганото лекарство.

TDF е субстрат на транспортери на P-гликопротеин (P-gp) и протеин за устойчивост на рак на гърдата (BCRP). Когато TDF се прилага едновременно с инхибитор на тези транспортери, може да се наблюдава повишаване на абсорбцията.

Не са наблюдавани клинично значими лекарствени взаимодействия между TDF и ефавиренц, метадон, нелфинавир, перорални контрацептиви, рибавирин или софосбувир.

Таблица 11. Лекарствени взаимодействия: Промени във фармакокинетичните параметри на тенофовир[а]в присъствието на едновременно прилаганото лекарство

Съвместно администрирано Лекарство	Доза на едновременно прилагано лекарство (мг)	н	% Промяна на фармакокинетиката на тенофовир Параметри[б](90% CI)		
			° $C_{макс}$	AUC	° $C_{мин}$
Атазанавир° с	400 веднъж дневно × 14 дни	33	↑14	↑24	↑22

Съвместно администрирано Лекарство	Доза на едновременно прилагано лекарство (мг)	н	% Промяна на фармакокинетиката на тенофовир Параметри[б](90% CI)		
			° Cмакс	AUC	° Cмин
			(↑8 до ↑20)	(↑21 до ↑28)	(↑15 до ↑30)
атазанавир/ Ритонавир[° C]	300/100 веднъж дневно	12	↑34 (↑20 до ↑51)	↑37 (↑30 до ↑45)	↑29 (↑21 до ↑36)
Дарунавир/ Ритонавир[д]	300/100 два пъти дневно	12	↑24 (↑8 до ↑42)	↑22 (↑10 до ↑35)	↑37 (↑19 до ↑57)
Индинавир	800 три пъти дневно × 7 дни	13	↑14 (↓3 до ↑33)	-	-
Ледипасвир/ Софосбувир[д, е]	90/400 веднъж дневно × 10 дни	24	↑47 (↑37 до ↑58)	↑35 (↑29 до ↑42)	↑47 (↑38 до ↑57)
Ледипасвир/ Софосбувир[напр]		23	↑64 (↑54 до ↑74)	↑50 (↑42 до ↑59)	↑59 (↑49 до ↑70)
Ледипасвир/ Софосбувир[з]	90/400 веднъж дневно × 14 дни	15	↑79 (↑56 до ↑104)	↑98 (↑77 до ↑123)	↑163 (↑132 до ↑197)
лопинавир/ Ритонавир	400/100 два пъти дневно × 14 дни	24	-	↑32 (↑25 до ↑38)	↑51 (↑37 до ↑66)
саквинавир/ Ритонавир	1000/100 два пъти дневно × 14 дни	35	-	-	↑23 (↑16 до ↑30)
Софосбувир[и]	400 единична доза	16	↑25 (↑8 до ↑45)	-	-
Софосбувир/ Велпатасвир[j]	400/100 веднъж дневно	24	↑44 (↑33 до ↑55)	↑ 40 (↑34 до ↑ 46)	↑84 (↑76 до ↑92)
Софосбувир/ Велпатасвир[к]	400/100 веднъж дневно	30	↑46 (↑39 до ↑54)	↑40 (↑34 до ↑45)	↑70 (↑61 до ↑79)
Софосбувир/ Велпатасвир/ Воксилапревир[л]	400/100/100 + Воксилапревир[м]100 веднъж дневно	29	↑48 (↑36 до ↑61)	↑39 (↑32 до ↑46)	↑47 (↑38 до ↑56)
Такролимус	0,05 mg/kg два пъти дневно × 7 дни	21	↑13 (↑1 до ↑27)	-	-
типранавир/ Ритонавир[н]	500/100 два пъти дневно	22	↓23 (↓32 до ↓13)	↓2 (↓9 до ↑5)	↑7 (↓2 до ↑17)
	750/200 два пъти дневно (23 дози)	20	↓38 (↓46 до ↓29)	↑2 (↓6 до ↑10)	↑14 (↑1 до ↑27)

[а] Субектите са получавали TDF 300 mg веднъж дневно.

[б] Увеличение = ↑; Намаляване = ↓; Няма ефект = -- Reyataz®

[° C] (атазанавир) Информация за предписване. Prezista®

[д] (дарунавир) Информация за предписване.

[д]Данни, генерирани от едновременно дозиране с HARVONI®(ледипасвир/софосбувир). Поетапно администриране (12 часове разстояние) даде подобни резултати.

[е] Сравнение на базата на експозиции, когато се прилага като атазанавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир DF. Сравнение на базата на експозиции, когато се прилага като дарунавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир DF.

[ж]

[з] Проучване, проведено с ATRIPLA®(ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир DF), прилаган едновременно с HARVONI® (ледипасвир/софосбувир); едновременно приложение с HARVONI®също води до сравнимо увеличение на експозицията на тенофовир, когато тенофовир DF се прилага като COMPLERA®(емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир DF) или TRUVADA®(емтрицитабин/тенофовир DF) + долутегравир.

[и] Проучване, проведено с ATRIPLA®прилага се едновременно със SOVALDI®(софосбувир).

[j] Проучване, проведено с COMPLERA®(емтрицитабин/рилпивирин/тенофовир DF), прилаган едновременно с EPCLUSA® (софосбувир/велпатасвир); едновременно приложение с EPCLUSA®също води до сравними увеличения на експозициите на тенофовир, когато TDF се прилага като ATRIPLA®, СТРИБИЛД®(кобицистат/елвитегравир/емтрицитабин/тенофовир DF), TRUVADA® + атазанавир/ритонавир или TRUVADA®+ дарунавир/ритонавир. Прилага се като ралтегравир + емтрицитабин/тенофовир DF.

[к]

[л] Сравнение на базата на експозиции, когато се прилага като дарунавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир DF.

[м] Проучване, проведено с допълнителни 100 mg воксилапревир за постигане на очаквани експозиции на воксилапревир при заразени с HCV пациенти.

[н] Aptivus®(типранавир) Информация за предписване.

Не се наблюдава ефект върху фармакокинетичните параметри на следните едновременно прилагани лекарства с TDF: абакавир, диданозин (буферирани таблетки), емтрицитабин, ентекавир и 3TC.

Таблица 12. Лекарствени взаимодействия: Промени във фармакокинетичните параметри за едновременно прилагано лекарство в присъствието на TDF

Съвместно администрирано Лекарство	Доза от Едновременно прилагано лекарство (мг)	н	%Промяна на фармакокинетиката на едновременно прилаганото лекарство Параметри[а](90% CI)		
			°Cмакс	AUC	°Cмин
Абакавир	300 веднъж	8	↑12 (↓1 до ↑26)	↔	NA
Атазанавир[б]	400 веднъж дневно x 14 дни	34	↓21 (↓27 до ↓14)	↓25 (↓30 до ↓19)	↓40 (↓48 до ↓32)
Атазанавир[б]	Атазанавир/ритонавир 300/100 веднъж дневно x 42 дни	10	↓28 (↓50 до ↑5)	↓25°C (↓42 до ↓3)	↓23°C (↓46 до ↑10)
Дарунавир[д]	Дарунавир/ритонавир 300/100 веднъж дневно	12	↑16 (↑6 до ↑42)	↑21 (↓5 до ↑54)	↑24 (↓10 до ↑69)
Диданозин[д]	250 еднократно, едновременно с тенофовир дизопроксил фумарат и лек хранене[е]	33	↓20[ж] (↓32 до ↓7)	↔[ж]	NA
Емтрицитабин	200 веднъж дневно x 7 дни	17	↔	↔	↑20 (↑12 до ↑29)
Ентекавир	1 mg веднъж дневно x 10 дни	28	↔	↑13 (↑11 до ↑15)	↔
Индинавир	800 три пъти дневно x 7 дни	12	↓11 (↓30 до ↑12)	↔	↔
ламивудин	150 два пъти дневно x 7 дни	15	↓24 (↓34 до ↓12)	↔	↔

Лопинавир Ритонавир	Лопинавир/ритонавир 400/100 два пъти дневно X 14 дни	24	↔ ↔	↔ ↔	↔ ↔
саквинавир Ритонавир	Саквинавир/ритонавир 1000/100 два пъти дневно x 14 дни	32	↑22 (↑6 до ↑41) ↔	↑29з (↑12 до ↑48) ↔	↑47з (↑23 до ↑76) ↑23 (↑3 до ↑46)
Такролимус	0,05 mg/kg два пъти дневно x 7 дни	21	↔	↔	↔
Типранавири	Типранавир/ритонавир 500/100 два пъти дневно	22	↓7 (↓26 до ↓6)	↓18 (↓25 до ↓9)	↓21 (↓30 до ↓10)
	Типранавир/ритонавир 750/200 два пъти дневно (23 дози)	20	↓11 (↓16 до ↓4)	↓9 (↓15 до ↓3)	↓ 12 (↓ 22 до 0)

аУвеличение = ↑; Намаляване = ↓; Без ефект = ↔; NA = Неприложимо

бReyataz (атазанавир) Информация за предписване

° сПри HIV-инфектирани субекти, добавянето на тенофовир DF към атазанавир 300 mg плюс ритонавир 100 mg, води до AUC и $C_{мин}$ стойности на атазанавир, които са били 2,3- и 4 пъти по-високи от съответните стойности, наблюдавани за атазанавир 400 mg, когато се прилага самостоятелно.

дPrezista (дарунавир) Информация за предписване

дVidex (диданозин) EC информация за предписване. Субектите са получавали капсули с диданозин ентерично покритие.

е373 kcal, 8,2 g мазнини

жВ сравнение с диданозин (с ентерично покритие) 400 mg, прилаган самостоятелно на гладно.

зУвеличаване на AUC и $C_{мин}$не се очаква да бъдат клинично значими; следователно не се налага коригиране на дозата, когато тенофовир DF и усилен с ритонавир саквинавир се прилагат едновременно.

иAptivus (типранавир) Информация за предписване

12.4 Микробиология

Механизъм на действие:*Долутегравир:*Долутегравир инхибира ХИВ интегразата, като се свързва с активния сайт на интегразата и блокира етапа на трансфер на веригата на интеграцията на ретровирусна дезоксирибонуклеинова киселина (ДНК), която е от съществено значение за цикъла на репликация на ХИВ. Биохимични анализи за трансфер на верига, използващи пречистена HIV-1 интеграза и предварително обработена субстратна ДНК, доведоха до IC_{50}стойности от 2,7 nM и 12,6 nM.

*3TC:*3TC е синтетичен нуклеозиден аналог. Вътреклетъчно, ламивудин се фосфорилира до неговия активен 5'-трифосфат метаболит, ламивудин трифосфат (3TC-TP). Основният начин на действие на 3TC-TP е инхибиране на обратната транскриптаза на HIV-1 (RT) чрез прекратяване на ДНК веригата след включване на нуклеотидния аналог.

*TDF:*TDF е ацикличен нуклеозид фосфонат диестерен аналог на аденозин монофосфат. TDF изисква първоначална хидролиза на диестер за превръщане в тенофовир и последващо фосфорилиране от клетъчни ензими за образуване на тенофовир дифосфат, задължителен терминатор на веригата. Тенофовир дифосфат инхибира активността на обратната транскриптаза на HIV-1, като се конкурира с естествения субстрат дезоксиаденозин 5'-трифосфат и след включване в ДНК, чрез прекратяване на ДНК веригата. Тенофовир дифосфатът е слаб инхибитор на ДНК полимераза α, β и митохондриална ДНК полимераза γ на бозайници.

Антивирусна активност в клетъчната култура:*Долутегравир:*Долутегравир проявява антивирусна активност срещу лабораторни щамове на див тип HIV-1 със средна EC_{50}стойности от 0,5 nM (0,21 ng на mL) до 2,1 nM (0,85 ng на mL) в мононуклеарни клетки на периферната кръв (PBMCs) и MT-4 клетки. Долутегравир проявява антивирусна активност срещу 13 клинично различни изолата на клад B със средна EC_{50}стойност от 0,52 nM в анализ за чувствителност към вирусна интеграза, използвайки интегразна кодираща област от клинични изолати. Долутегравир демонстрира антивирусна активност в клетъчна култура срещу панел от HIV-1 клинични изолати (3 във всяка група от M класове A, B, C, D, E, F и G и 3 в група O) с EC_{50}стойности, вариращи от 0,02 nM до 2,14 nM за HIV-1. Долутегравир EC_{50} стойностите срещу 3 HIV-2 клинични изолата в PBMC анализи варират от 0,09 nM до 0,61 nM.

*3TC:*Антивирусната активност на 3TC срещу HIV-1 беше оценена в редица клетъчни линии, включително моноцити и PBMC, използвайки стандартни анализи за чувствителност. EK_{50} стойностите бяха в диапазона от 0,003 до 15 микроM (1 микроM = 0,23 mcg на mL). Средната EC_{50} стойностите на ламивудин са 60 nM (диапазон: 20 до 70 nM), 35 nM (диапазон: 30 до 40 nM), 30 nM (диапазон: 20 до 90 nM), 20 nM (диапазон: 3 до 40 nM), 30 nM (диапазон: 1 до 60 nM), 30 nM (диапазон: 20 до 70 nM), 30 nM (диапазон: 3 до 70 nM) и 30 nM (диапазон: 20 до 90 nM) срещу HIV-1 класове AG и група O вируси (n = 3 с изключение на n = 2 за клад B) съответно. EK_{50}стойностите срещу HIV-2 изолати (n = 4) варират от 0,003 до 0,120 microM в PBMCs. 3TC не е антагонистично към всички тествани анти-HIV агенти. Рибавирин (50 микроM), използван при лечението на хронична HCV инфекция, намалява анти-HIV-1 активността на ламивудин с 3,5 пъти в MT-4 клетки.

*TDF:*Антивирусната активност на тенофовир срещу лабораторни и клинични изолати на HIV-1 е оценена в лимфобластоидни клетъчни линии, първични моноцитни/макрофагални клетки и лимфоцити от периферна кръв. EK_{50}(50% ефективна концентрация) стойностите за тенофовир са в диапазона от 0,04 микроM до 8,5 микроM. Тенофовир проявява антивирусна активност в клетъчна култура срещу HIV-1 класове A, B, C, D, E, F, G и O (EC_{50}стойности варират от 0,5 μM до 2,2 μM) и щам-специфична активност срещу HIV-2 (EC_{50}стойностите варират от 1,6 μM до 5,5 μM). Моля, вижте пълната информация за предписване на TDF за информация относно инхибиторната активност на TDF срещу HBV.

Антивирусна активност в комбинация с други антивирусни средства:Нито долутегравир, нито 3TC са антагонистични спрямо всички тествани анти-HIV средства. Вижте пълната информация за предписване на долутегравир и 3TC.

Резистентност в клетъчната култура:*Долутегравир:*Резистентните на долутегравир вируси бяха избрани в клетъчна култура, като се започне от различни диви типове HIV-1 щамове и клади. Аминокиселинни замествания E92Q, G118R, S153F или Y**,**G193E или R263K се появяват в различни пасажи и придават намалена чувствителност към долутегравир до 4 пъти.

*3TC:*3TC-резистентни варианти на HIV-1 са избрани в клетъчна култура. Генотипният анализ показа, че резистентността се дължи предимно на метионин към валин или изолевцин (M184V/I).

*TDF:*ХИВ-1 изолати с намалена чувствителност към тенофовир са избрани в клетъчна култура. Тези вируси експресират заместване на K65R в обратната транскриптаза и показват 2- до 4-кратно

намаляване на чувствителността към тенофовир. В допълнение, K70E заместване в HIV-1 обратната транскриптаза е избрано от тенофовир и води до ниско ниво на намалена чувствителност към тенофовир. Замествания на K65R, разработени при някои субекти, неуспешни при TDF режим.

Резистентност при клинични субекти

*Долутегравир:*Нито един субект в рамото на лечение, получаващо долутегравир + фиксирана доза абакавир сулфат и ламивудин в SINGLE (проучване, което не е лекувано), не е имало забележимо намаляване на чувствителността към долутегравир или фонови NRTIs в подгрупата за анализ на резистентност (n = 11 с HIV-1 РНК по-висока над 400 копия на mL при неуспех или последно посещение и имащи данни за устойчивост). Двама субекта с вирусологичен неуспех в SINGLE са имали възникнали при лечението G/D/E193D и G193G/E интеграза замествания съответно на седмица 84 и седмица 108, а 1 субект с 275 копия на mL HIV-1 РНК е имал възникнал от лечението Q157Q/P интегразна субституция, открита на 24-та седмица. Нито един от тези субекти не е имал съответно намаляване на чувствителността към долутегравир.

кръстосано съпротивление:*Долутегравир:*Единичните замествания на резистентност към INSTI T66K, I151L и S153Y доведоха до по-голямо от 2 пъти намаляване на чувствителността към долутегравир (диапазон: 2,3 пъти до 3,6 пъти спрямо референтния). Комбинации от множество замествания T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R или K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 и замествания при E104/Q148/G1 показват намаление повече от 4 пъти в чувствителност към долутегравир (диапазон: 2,5 пъти до 21 пъти спрямо референтната). При HIV-2 мутанти, комбинации от замествания A153G/N155H/S163G и E92Q/T97A/N155H/S163D доведоха до 4-кратно намаление на чувствителността към долутегравир, а E92Q/N155H и G140S/Q181R показват 4-кратно намаление на чувствителността към долутегравир и G140S/Q147R. податливост, респ.

*3TC:*Наблюдавана е кръстосана резистентност между някои инхибитори на обратната транскриптаза. 3TC-резистентният HIV-1 изолат е кръстосано устойчив в клетъчна култура към диданозин (ddI). Кръстосана резистентност се очаква и с абакавир и емтрицитабин, тъй като тези избрани замествания на M184V.

*TDF:*Разпозната е кръстосана резистентност между някои инхибитори на обратната транскриптаза. Заместванията на K65R и K70E, избрани от тенофовир, също са избрани при някои инфектирани с HIV-1 субекти, лекувани с абакавир или диданозин. Изолати на HIV-1 с K65R също показват намалена чувствителност към емтрицитабин и 3TC. Изолати на HIV-1 от субекти (N=20), чийто HIV-1 изразява средно 3 замествания на обратна транскриптаза, свързани със зидовудин (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F или K219Q/E/N), показват 3,1 -кратно намаляване на чувствителността към тенофовир.

Субектите, чийто вирус експресира заместване на L74V без замествания, свързани с резистентност към зидовудин (N=8), имат намален отговор към TDF. Налични са ограничени данни за пациенти, чийто вирус експресира заместване с Y115F (N=3), Q151M заместване (N=2) или T69 вмъкване (N=4), всички от които имат намален отговор.

13 НЕКЛИНИЧНА ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенеза, мутагенеза, увреждане на плодовитостта

Канцерогенеза*: Долутегравир*: Проведени са двугодишни проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове с долутегравир. На мишките са прилагани дози до 500 mg на kg, а на плъхове

са били прилагани дози до 50 mg на kg. При мишки не е наблюдавано значително увеличение на честотата на свързаните с лекарството неоплазми при най-високите тествани дози, което води до експозиции на AUC на долутегравир приблизително 14 пъти по-високи от тези при хора при препоръчваната доза от 50 mg два пъти дневно. При плъхове не е наблюдавано повишение на честотата на неоплазми, свързани с лекарството при най-високата тествана доза, което води до експозиции на AUC на долутегравир съответно 10 пъти и 15 пъти по-високи при мъже и жени в сравнение с тези при хора при препоръчваната доза от 50 mg два пъти на ден.

3TC: Дългосрочни проучвания за канцерогенност с 3TC при мишки и плъхове не показват доказателства за канцерогенен потенциал при експозиции до 10 пъти (мишки) и 58 пъти (плъхове) експозиции при хора при препоръчителната доза от 300 mg.

TDF: Проведени са дългосрочни перорални проучвания за канцерогенност на TDF при мишки и плъхове при експозиции до приблизително 16 пъти (мишки) и 5 пъти (плъхове) от тези, наблюдавани при хора при терапевтична доза за HIV-1 инфекция. При висока доза при женски мишки, чернодробните аденоми се увеличават при експозиции 16 пъти по-високи от тези при хора. При плъхове проучването е било отрицателно за канцерогенни находки при експозиции до 5 пъти от наблюдаваните при хора при терапевтична доза.

Мутагенеза:*Долутегравир*: Долутегравир не е генотоксичен в анализа за бактериална обратна мутация, анализа за лимфом при мишки или в in vivo анализа с микроядрени клетки при гризачи.

3TC: 3TC е мутагенен при L5178Y миши лимфомен анализ и кластогенен в цитогенетичен анализ, използващ култивирани човешки лимфоцити. 3TC не е мутагенен в анализ за микробна мутагенност, в in vitro тест за клетъчна трансформация, в микроядрено тест на плъхове, в цитогенетичен анализ на костен мозък на плъх и в анализ за непланиран синтез на ДНК в черния дроб на плъх. 3TC не показва доказателства за in vivo генотоксична активност при плъхове при перорални дози до 2000 mg на kg, произвеждащи плазмени нива от 35 до 45 пъти по-високи от тези при хора при препоръчваната доза за HIV-1 инфекция.

TDF: TDF е мутагенен при in vitro тест за лимфом на мишка и отрицателен при in vitro тест за бактериална мутагенност (тест на Ames). При in vivo микронуклеусен анализ на мишки, TDF е отрицателен, когато се прилага на мъжки мишки.

Нарушаване на плодовитостта:*Долутегравир и 3TC*: Долутегравир или 3TC не повлияват мъжката или женската плодовитост при плъхове при дози, свързани с експозиции приблизително 44 или 112 пъти (съответно) по-високи от експозициите при хора при дози от 50 mg и 300 mg (съответно).

TDF: Нямаше ефекти върху плодовитостта, производителността на чифтосване или ранното ембрионално развитие, когато TDF беше прилаган на мъжки плъхове в доза, еквивалентна на 10 пъти дозата при хора въз основа на сравнения на телесната повърхност за 28 дни преди чифтосването и на женски плъхове за 15 дни преди чифтосване през седмия ден от бременността. Имаше обаче промяна в естралния цикъл при женски плъхове.

13.2 Токсикология и/или фармакология при животни

TDF: Тенофовир и TDF, приложени в токсикологични проучвания на плъхове, кучета и маймуни при експозиции (въз основа на AUC), по-високи или равни на 6-кратни тези, наблюдавани при хора, причиняват костна токсичност. При маймуните костната токсичност е диагностицирана като остеомалация. Остеомалацията, наблюдавана при маймуни, изглежда е обратима при намаляване на дозата или прекратяване на тенофовир. При плъхове и кучета костната токсичност се проявява като намалена костна минерална плътност. Механизмът(ите), лежащ в основата на костната токсичност, е неизвестен.

Доказателство за бъбречна токсичност е отбелязано при 4 животински вида. При тези животни в различна степен са наблюдавани увеличения на серумния креатинин, BUN, глюкозурия, протеинурия, фосфатурия и/или калциурия и намаляване на серумния фосфат. Тези токсичности са отбелязани при експозиции (въз основа на AUC) 2 до 20 пъти по-високи от тези, наблюдавани при хора. Връзката на бъбречните аномалии, особено фосфатурията, с костната токсичност не е известна.

14 КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ

14.1 Възрастни субекти

Нелекувани пациенти

В SINGLE, 833 субекта са били рандомизирани и са получавали поне 1 доза долутегравир 50 mg веднъж дневно с фиксирана доза абакавир сулфат и ламивудин или фиксирана доза ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат. На изходно ниво средната възраст на пациентите е 35 години, 16% жени, 32% небели, 7% са имали коинфекция с хепатит С (коинфекция с вируса на хепатит В е изключена), 4% са CDC клас С (СПИН), 32 % са имали HIV-1 РНК повече от 100 000 копия на mL, а 53% са имали брой CD4+ клетки под 350 клетки на mm^3; тези характеристики са сходни между групите на лечение.

Резултатите от седмица 144 (анализ на отворена фаза, последвал двойно-сляпа фаза на седмица 96) за ЕДИНИЧНА са дадени в Таблица 13.

Таблица 13. Вирусологични резултати от рандомизирано лечение в ЕДИНИЧНА НА 144 седмици (алгоритъм за моментна снимка)

	Долутегравир 50 mg + Абакавир сулфат и Ламивудин веднъж дневно (n = 414)	**ефавиренц, емтрицитабин, и Tenofovir DF Веднъж дневно (n = 419)**
HIV-1 РНК <50 копия/mL	71%	63%
Разлика в лечението[а]	8,3% (95% CI: 2,0% 14,6%)[д]	
Вирусологична липса на отговор	10%	7%
Данните в прозореца не са <50 копия/mL	4%	<1%
Прекратено поради липса на ефикасност	3%	3%
Прекратява се по други причини, но не се потиска.	3%	4%
Промени в режима на АРТ	0	0
Няма вирусологични данни	18%	30%
Причини		
Преустановено проучване/проучвано лекарство поради нежелано събитие	4%	14%

или смърт[б]		
Преустановен прием на проучвано/проучвано лекарство по други причини[в, с]	12%	13%
Липсват данни по време на прозореца, но при проучване	2%	3%
Пропорция (%) на субектите с HIV-1 РНК <50 копия/mL по базова категория		
Вирусен товар в плазмата (копия/mL)		
≤100 000	73%	64%
> 100 000	69%	61%
Пол		
Мъжки пол	72%	66%
Женски пол	69%	48%
Състезание		
Бяла	72%	71%
афро-американско/африканско наследство/други	71%	47%

[а]Коригиран за предварително определени фактори на стратификация.

[б]Включва субекти, които са преустановили лечението поради нежелано събитие или смърт по всяко време, ако това не е довело до вирусологични данни за лечението по време на прозореца за анализ.

[в] [с]Други включват причини като оттегляне на съгласието, загуба на последващи действия, преместване и отклонение от протокола.

[д]Първичната крайна точка е оценена на седмица 48 и процентът на вирусологичен успех е 88% в групата, получаваща долутегравир и 81% в групата с фиксирана доза ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат, с разлика в лечението от 7,4% и 95% CI на (2,5%, 12,3%).

Разликите в лечението се поддържат в изходните характеристики, включително изходен вирусен товар, брой CD4+ клетки, възраст, пол и раса. Коригираните средни промени в броя на CD4+ клетките спрямо изходното ниво са 378 клетки на mm^3в групата, получаваща долутегравир + фиксирана доза абакавир сулфат и ламивудин и 332 клетки на mm^3за групата с фиксирана доза ефавиренц/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат на 144 седмици. Коригираната разлика между третираните рамена и 95% CI е 46,9 клетки на mm^3(15,6 клетки на mm^3, 78,2 клетки на mm^3) (коригирани за предварително определени фактори на стратификация: изходна РНК на HIV-1 и изходен брой CD4+ клетки).

Пациенти с опит в лечението, инхибитор на трансфера на интеграза нишки

В SAILING имаше 715 субекта, включени в анализите за ефикасност и безопасност (вижте пълната информация за предписване на долутегравир). На седмица 48, 71% от субектите, рандомизирани на фонов режим на долутегравир плюс 64% от субектите, рандомизирани на фонов режим на ралтегравир плюс, са имали HIV-1 РНК по-малко от 50 копия на mL (разлика в лечението и 95% CI: 7,4% [0,7%, 14,2%]).

14.2 Педиатрични субекти

Ефикасността на отделните компоненти на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат за лечение на HIV-1 инфекция е оценена при педиатрични пациенти, включени в проучването IMPAACT P1093 (NCT01302847) или проучването ARROW (NCT0202), както е показано по-долу.

-Долутегравир, в комбинация с други антиретровирусни лекарства, е оценен при лекувани, нелекувани с INSTI, HIV-1-инфектирани субекти на възраст от 6 до по-малко от 18 години в 48-седмично отворено, многоцентрово, клинично проучване за определяне на дозата, IMPAACT P1093. Субекти на възраст от 12 до по-малко от 18 години бяха записани в кохорта I, а субекти на възраст от 6 до по-малко от 12 години бяха записани в кохорта IIA. На 48 седмици 61% (14/23) от субектите на възраст от 12 до по-малко от 18 години

лекувани с долутегравир веднъж дневно плюс оптимизирана фонова терапия постига вирусологичен отговор, дефиниран като HIV-1 РНК по-малко от 50 копия на mL. И в двете кохорти вирусологичното потискане на седмица 48 е постигнато при 67% (16/24) от пациентите с тегло най-малко 40 kg.

- Ламивудин веднъж дневно, с абакавир и трето антиретровирусно лекарство, е оценен в рандомизирано многоцентрово проучване (ARROW) при заразени с HIV-1, нелекувани лица. Субектите, рандомизирани на дозиране веднъж дневно (n = 336) и с тегло най-малко 25 kg, са получавали ламивудин 300 mg и абакавир 600 mg като отделни единици или като абакавир сулфат и ламивудин с фиксирана доза. На седмица 96, 67% от субектите, получаващи абакавир и ламивудин веднъж дневно в комбинация с трето антиретровирусно лекарство, са имали HIV-1 РНК по-малко от 80 копия на mL.

16 КАК СЕ ДОСТАВЯ/СЪХРАНЕНИЕ И РАБОТА

Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат са бели до почти бели, филмирани таблетки с форма на капсула с вдлъбнато релефно означение „F67“ от едната страна и гладки от другата страна и се доставят, както следва:

Бутилка от 30 таблетки със десикант, индукционни уплътнения и неустойчиви на деца капачки NDC 33342-387-07
Бутилка от 90 таблетки със десикант, индукционни уплътнения и неустойчиви на деца капачки NDC 33342-387-10
Бутилка от 100 таблетки със десикант, индукционни уплътнения и неустойчиви на деца капачки NDC 33342-387-11
Бутилка от 180 таблетки със десикант, индукционни уплътнения и неустойчиви на деца капачки NDC 33342-387-57

Да се съхранява под 30°C (86 °F).
Съхранявайте в оригиналната бутилка, пазете от влага и съхранявайте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте десиканта.

17 ИНФОРМАЦИЯ ЗА КОНСУЛТИРАНЕ НА ПАЦИЕНТИ

Посъветвайте пациента да прочете одобреното от FDA етикетиране на пациента (Информация за пациента).

Лекарствени взаимодействия: Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат могат да взаимодействат с много лекарства; затова посъветвайте пациентите да докладват на своя доставчик на здравни услуги за употребата на всякакви други лекарства, отпускани с рецепта или без рецепта, или билкови продукти, включително жълт кантарион.*[вижте Противопоказания (4), Лекарствени взаимодействия (7)]*.

Не прилагайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с HEPSERA (адефовир дипивоксил)*[виж Взаимодействия с лекарства (7.3)]*.

Реакции на свръхчувствителност: Посъветвайте пациентите незабавно да се свържат със своя доставчик на здравни услуги, ако развият обрив. Инструктирайте пациентите незабавно да спрат да приемат таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и други подозрителни средства и да потърсят медицинска помощ, ако

да се развие обрив, свързан с някой от следните симптоми, тъй като може да е признак на по-сериозна реакция като тежка свръхчувствителност: треска; общо лошо усещане; силна умора; мускулни или ставни болки; мехури или лющене на кожата; орални мехури или лезии; възпаление на очите; подуване на лицето; подуване на очите, устните, езика или устата; затруднено дишане; и/или признаци и симптоми на чернодробни проблеми (напр. пожълтяване на кожата или бялото на очите, тъмна или с цвят на чай урина, бледо оцветени изпражнения или движения на червата, гадене, повръщане, загуба на апетит или болка, болка или чувствителност от дясната страна под ребрата)*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.2)]*.

Хепатотоксичност: Информирайте пациентите, че е съобщена хепатотоксичност при таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.3)]*. Посъветвайте пациентите, че се препоръчва лабораторно наблюдение за хепатоксичност по време на терапия с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, особено при пациенти с чернодробно заболяване, като хепатит B или C.

Лактатна ацидоза/хепатомегалия: Информирайте пациентите, че са докладвани лактатна ацидоза и тежка хепатомегалия със стеатоза, включително фатални случаи. Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат трябва да бъдат преустановени при пациенти, които развият клинични симптоми, предполагащи лактатна ацидоза или изразена хепатотоксичност (включително гадене, повръщане, необичаен или неочакван стомашен дискомфорт и слабост)*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.9)]*.

Пациенти с коинфекция на хепатит B или C: Информирайте пациентите, че са съобщени тежки остри екзацербации на хепатит B при пациенти, заразени с вируса на хепатит B (HBV), които са прекратили приема на TDF и 3TC, два компонента на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Посъветвайте пациентите да не спират приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, без първо да информират своя доставчик на здравни услуги. Всички пациенти трябва да бъдат тествани за HBV инфекция преди или при започване на приема на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, а тези, които са заразени с HBV, се нуждаят от внимателно медицинско проследяване в продължение на няколко месеца след спиране на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, за да се следи за екстра на хепатит*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.1)]*.

Информирайте пациентите с коинфекция на HIV-1/HCV, че е настъпила чернодробна декомпенсация (някои фатални) при пациенти, ко-инфектирани с HIV-1/HCV, получаващи комбинирана антиретровирусна терапия за HIV-1 и интерферон алфа със или без рибавирин*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.10)]*.

Риск от панкреатит: Посъветвайте родителите или настойниците да наблюдават педиатричните пациенти за признаци и симптоми на панкреатит*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.11)]*.

Ново начало или влошаващо се бъбречно увреждане: Информирайте пациентите, че се съобщава за бъбречно увреждане, включително случаи на остра бъбречна недостатъчност и синдром на Фанкони. Посъветвайте пациентите с креатининов клирънс под 50 mL/min или пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD), изискващи хемодиализа, да избягват таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с едновременна или скорошна употреба на нефротоксично средство (напр. висока доза или множество НСПВС) за пациенти*[вижте Дозировка и приложение (2.4), Предупреждения и предпазни мерки (5.6)]*.

Костни ефекти: Информирайте пациентите, че е наблюдавано намаляване на костната минерална плътност при

употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Трябва да се обмисли проследяване на костната минерална плътност при пациенти, които имат анамнеза за патологична костна фрактура или с риск от остеопения*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.7)]*.

Ембрио-фетална токсичност: Посъветвайте юноши и възрастни с детероден потенциал да избягват употребата на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат по време на зачеването през първия триместър на бременността. Посъветвайте юноши и възрастни с детероден потенциал да се свържат със своя доставчик на здравни услуги, ако планират да забременеят, да забременеят или ако се подозира бременност по време на лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.4)]*.

Посъветвайте юноши и възрастни с детероден потенциал, приемащи таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, да използват последователно ефективна контрацепция*[виж употреба в специфични популации (8.1, 8.3)]*.

Синдром на имунната реконституция: Посъветвайте пациентите да информират незабавно своя доставчик на здравни грижи за всички признаци и симптоми на инфекция, тъй като възпаление от предишна инфекция може да се появи скоро след комбинирана антиретровирусна терапия, включително когато се започне приема на долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат*[вижте Предупреждения и предпазни мерки (5.8)].*

Кърмене: Инструктирайте майките с HIV-1 инфекция да не кърмят, защото HIV-1 може да се предаде на бебето в кърмата*[виж употреба в специфични популации (8.2)]*.

Пропусната доза: Инструктирайте пациентите, че ако пропуснат доза таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, да я приемат веднага щом си спомнят. Посъветвайте пациентите да не удвояват следващата си доза и да не приемат повече от предписаната доза*[вижте Дозировка и приложение (2)]*.

Съхранение: Инструктирайте пациентите да съхраняват таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат в оригиналната опаковка, предпазвайте от влага и дръжте бутилката плътно затворена. Не отстранявайте десиканта.

Други изброени марки са регистрирани търговски марки на съответните им собственици и не са търговски марки на Macleods Pharmaceuticals Limited.
Само Rx
Издадено март 2019 г
Произведен за:
Macleods Pharma USA, Inc.
Плейнсбъро, Ню Джърси 08536
Произведен от:
Macleods Pharmaceuticals Ltd.
Даман (Юта), Индия

Информация за пациента

Таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат
(doe-loo-TEG-ra-vir, la-MIV-ue-deen и ten-OF-oh-vir DYE-soe-PROX-il FUE-ma-rate)

Каква е най-важната информация, която трябва да знам за таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?

Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат могат да причинят сериозни нежелани реакции, включително:

- Влошаване на инфекцията с вируса на хепатит B (HBV). Вашият доставчик на здравни услуги ще Ви тества за HBV преди да започнете лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Ако имате HBV инфекция и приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, Вашият HBV може да се влоши (възпламеняване), ако спрете приема на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. „Пристъп“ е, когато вашата HBV инфекция внезапно се завърне по по-лош начин от преди.
  - **Недей**изчерпват таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Допълнете рецептата си или говорете с вашия доставчик на здравни услуги, преди всичките ви таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат да изчезнат.
  - **Недей**спрете да приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, без първо да говорите с вашия доставчик на здравни услуги.
  - Ако спрете да приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, вашият доставчик на здравни услуги ще трябва да проверява здравето ви често и редовно да прави кръвни изследвания, за да провери вашата HBV инфекция. Уведомете вашия доставчик на здравни услуги за всички нови или необичайни симптоми, които може да имате, след като спрете да приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

- **Алергични реакции**. Обадете се незабавно на вашия доставчик на здравни услуги, ако развиете обрив с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.**Спрете приема на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и незабавно потърсете медицинска помощ, ако:**
  - **развият обрив с някой от следните признаци или симптоми:**
    - треска
    - общо лошо усещане
    - умора
    - болки в мускулите или ставите
    - мехури или рани в устата
    - мехури или лющене на кожата
    - зачервяване или подуване на очите
    - подуване на устата, лицето, устните или езика
    - проблеми с дишането

- **Сериозни проблеми с черния дроб.**Хората с анамнеза за вирус на хепатит B или C може да имат повишен риск от развитие на нови или влошаване на промени в определени чернодробни функционални тестове по време на лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. В някои случаи тежките чернодробни проблеми могат да доведат до смърт. Черният ви дроб може да стане голям (хепатомегалия) и да развиете мазнини в черния дроб (стеатоза).

  Обадете се незабавно на вашия доставчик на здравни услуги, ако получите някой от следните признаци или симптоми на чернодробни проблеми:

- кожата или бялата част на очите ви пожълтяват (жълтеница)
- тъмни или с цвят на чай урина светли
- изпражнения (изпражнения)
- загуба на апетит за няколко дни или повече
- гадене или повръщане
- болка, болки или чувствителност от дясната страна на корема

За повече информация относно нежеланите реакции вижте „Какви са възможните странични ефекти на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?“

Какво представляват таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?

Таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат е лекарство с рецепта, което се използва за лечение на инфекция с вирус на човешкия имунодефицит тип 1 (HIV-1) при възрастни и деца с тегло най-малко 88 паунда (40 kg).
ХИВ-1 е вирусът, който причинява синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН).
Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат съдържат 3 лекарства, отпускани с рецепта, долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Не приемайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, ако:

- вземете дофетилид (TIKOSYN). Приемът на таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и дофетилид (TIKOSYN) може да причини нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни или животозастрашаващи. сте
- алергични към долутегравир или към някоя от съставките на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Вижте края на тази листовка с информация за пациента за пълен списък на съставките в таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Преди да приемете таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, уведомете Вашия лекар, ако:

- са имали чернодробни проблеми, включително инфекция с хепатит B или C.
- имате проблеми с бъбреците, включително краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD), което изисква диализа..
- имате проблеми с костите, включително анамнеза за костни фрактури.
- сте бременна или планирате да забременеете. Едно от лекарствата в таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, наречено долутегравир, може да увреди нероденото Ви бебе.
  - **Не трябва да приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат по време на бременност или през първите 12 седмици от бременността.** Вашият доставчик на здравни услуги може да промени Вашето лекарство през този период от бременността Ви. Ако можете
  - да забременеете, вашият доставчик на здравни услуги ще направи тест за бременност, преди да започнете лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Ако
  - можете да забременеете, трябва постоянно да използвате ефективен контрол на раждаемостта (контрацепция) по време на лечението с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.
  - Уведомете незабавно вашия доставчик на здравни услуги, ако планирате да забременеете, забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.
- кърмите или планирате да кърмите.**Не кърмете, ако приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.**
  - Не трябва да кърмите, ако имате HIV-1, поради риск от предаване на HIV-1 на вашето бебе. Говорете с вашия доставчик на здравни услуги за най-добрия начин да нахраните бебето си.

Кажете на вашия доставчик на здравни услуги за лекарствата, които приемате,включително рецепта и над-

противодействащи лекарства, витамини или билкови добавки.

Някои лекарства взаимодействат с таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат могат да повлияят на действието на другите лекарства, а други лекарства могат да повлияят на действието на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Съхранявайте списък с вашите лекарства и го покажете на вашия доставчик на здравни услуги и фармацевт, когато получите ново лекарство.

- Можете да попитате вашия доставчик на здравни услуги или фармацевт за списък с лекарства, които взаимодействат с таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.
- **Не започвайте да приемате ново лекарство, без да кажете на вашия доставчик на здравни услуги.**Вашият доставчик на здравни услуги може да Ви каже дали е безопасно да приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с други лекарства.

Не трябва да приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, ако приемате също:

-адефовир (HEPSERA®)

Как трябва да приемам таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?

- Приемайте таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат точно както Вашият доставчик на здравни услуги Ви е казал да ги приемате.
- Приемайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат по едно и също време всеки ден.
- Приемайте долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат всеки ден със или без храна. Ако
- приемате антиациди, лаксативи или други лекарства, които съдържат алуминий, магнезий или буферирани лекарства, таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат трябва да се приемат най-малко 2 часа преди или 6 часа след приема на тези лекарства.
- Ако трябва да приемате през устата добавки с желязо или калций по време на лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат:
  - Ако приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с храна, можете да приемате тези добавки едновременно с таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.
  - Ако не приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат с храна, вземете таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат най-малко 2 часа преди или 6 часа след приема на тези добавки.
- За възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg (88 lbs), обичайната доза таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат е една таблетка всеки ден. При определени популации може да е необходима допълнителна доза само долутегравир. Вашият доставчик на здравни услуги ще Ви информира дали трябва да приемете допълнителната доза долутегравир.
- Не пропускайте доза таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Ако пропуснете доза таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, вземете ги веднага щом си спомните. Ако е почти време за следващата доза таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, не приемайте пропуснатата доза. Вземете следващата доза таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат в редовното време.
- Не приемайте 2 дози едновременно и не приемайте повече таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, отколкото е предписано.
- Останете под грижите на доставчик на здравни услуги по време на лечението с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

- Не изчерпвайте таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Вирусът в кръвта ви може да се увеличи и вирусът може да стане по-труден за лечение. Когато доставките ви започнат да се изчерпват, вземете повече от вашия доставчик на здравни услуги или аптека.
- Ако сте приели твърде много таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, незабавно отидете в най-близката болница за спешна помощ.

Какво трябва да избягвам, докато приемам таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?

Трябва да избягвате приема на лекарства, които съдържат сорбитол по време на лечение с долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат таблетки**с.**

Какви са възможните нежелани реакции на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?

Таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат могат да причинят сериозни нежелани реакции, включително:

- **Вижте „Каква е най-важната информация, която трябва да знам за таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?“**
- **Използвайте с интерферон и рибавирин базирани схеми.**Влошаване на чернодробното заболяване, което е причинило смърт, се е случило при хора, заразени както с HIV-1, така и с вируса на хепатит С, които са приемали антиретровирусни лекарства за HIV-1 и също са били лекувани за хепатит С с интерферон алфа със или без рибавирин. Ако приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и интерферон със или без рибавирин, уведомете Вашия лекар, ако имате някакви нови симптоми.
- **Риск от възпаление на панкреаса (панкреатит).**Децата могат да бъдат изложени на риск от развитие на панкреатит по време на лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, ако:
  - са приемали в миналото лекарства с нуклеозидни аналози
  - имате анамнеза за панкреатит, имате други
  - рискови фактори за панкреатит

  Обадете се незабавно на вашия доставчик на здравни услуги, ако детето ви развие признаци и симптоми на панкреатит, включително силна болка в горната част на стомаха, със или без гадене и повръщане.Вашият доставчик на здравни услуги може да Ви каже да спрете да давате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат на Вашето дете, ако симптомите и резултатите от кръвните изследвания показват, че детето Ви може да има панкреатит.
- **Нови или по-лоши бъбречни проблеми, включително бъбречна недостатъчност**. Вашият доставчик на здравни услуги може да направи изследвания на кръв и урина, за да провери бъбреците Ви преди и по време на лечението с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Кажете на вашия доставчик на здравни услуги, ако получите признаци и симптоми на бъбречни проблеми, включително болка в костите, която не изчезва или влошаваща се болка в костите, болка в ръцете, ръцете, краката или стъпалата, счупени (счупени) кости, мускулна болка или слабост.
- **Проблеми с костите**може да се случи при някои хора, които приемат таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат. Проблемите с костите включват болка в костите, омекване или изтъняване (което може да доведе до фрактури). Вашият доставчик на здравни услуги може да се наложи да направи допълнителни тестове, за да провери костите ви. Кажете на вашия доставчик на здравни услуги, ако имате болка в костите, болка в ръцете или краката или мускулна болка или слабост по време на лечение с таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.
- **Промени във вашата имунна система (синдром на възстановяване на имунната система)**може да се случи, когато вие

започнете да приемате лекарства за ХИВ-1. Вашата имунна система може да стане по-силна и да започне да се бори с инфекции, които са били скрити в тялото ви от дълго време. Уведомете незабавно вашия доставчик на здравни услуги, ако започнете да имате нови симптоми, след като започнете да приемате таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

- **Твърде много млечна киселина в кръвта (лактатна ацидоза).**Лактатната ацидоза е сериозна спешна медицинска помощ, която може да доведе до смърт.

  Уведомете незабавно вашия доставчик на здравни услуги, ако получите някой от следните симптоми, които могат да бъдат признаци на лактатна ацидоза:

  - се чувствате много слаби или уморени
  - необичайна (ненормална) мускулна болка
  - затруднено дишане
  - болки в стомаха с гадене и повръщане
  - почувствате студ, особено в ръцете и краката,
  - чувствате замаяност или замаяност
  - имат бърз или неравномерен сърдечен ритъм

Най-честите нежелани реакции на таблици долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат включват:

- проблеми със съня
- гадене
- диария
- болка
- умора
- главоболие
- обрив
- депресия

Най-честите нежелани реакции на таблици долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат при деца включват треска и кашлица.

Кажете на вашия доставчик на здравни услуги за всеки страничен ефект, който ви притеснява или който не изчезва. Това не са всички възможни странични ефекти на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Обадете се на Вашия лекар за медицински съвет относно нежеланите реакции. Можете да съобщите нежелани реакции на FDA на 1-800-FDA-1088.

Как трябва да съхранявам таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?

- Съхранявайте таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат при температура под 30°C (86°F).
- Съхранявайте таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат в оригиналния контейнер.
- Дръжте бутилката плътно затворена. Бутилката съдържа десикант, който помага да се запазят таблетките. Не отстранявайте десиканта.
- Не използвайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, ако уплътнението над отвора на бутилката е счупено или липсва.

Съхранявайте таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Обща информация за безопасната и ефективна употреба на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат.

Лекарствата понякога се предписват за цели, различни от изброените в листовката с информация за пациента. Не използвайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат за състояние, за което не са предписани. Не давайте таблетки долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат на други хора, дори ако имат същите симптоми, които имате. Те могат да навредят тях. Ако искате повече информация, говорете с вашия доставчик на здравни услуги. Можете да попитате своя

фармацевт или доставчик на здравни услуги за информация относно таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат, която е написана за здравни специалисти.

Какви са съставките на таблетките долутегравир, ламивудин и тенофовир дизопроксил фумарат?

Активни съставки: долутегравир натрий, ламивудин, тенофовир дизопроксил фумарат.

Неактивни съставки: кроскармелоза натрий, микрокристална целулоза, жълт железен оксид, магнезиев стеарат, манитол, повидон, прежелатинизирано нишесте, натриев нишестен гликолат и натриев стеарил фумарат. Таблетките са покрити с хидроксипропил метилцелулоза, титанов диоксид и триацетин.

Произведен от:

Macleods Pharmaceuticals Limited
Даман (Юта), ИНДИЯ

Произведен за:

Macleods Pharma USA, Inc.
Plainsboro, NJ08536

Изброените марки са търговски марки на съответните им собственици.

Тази информация за пациента е одобрена от Американската администрация по храните и лекарствата. Издадена: 03/2019