

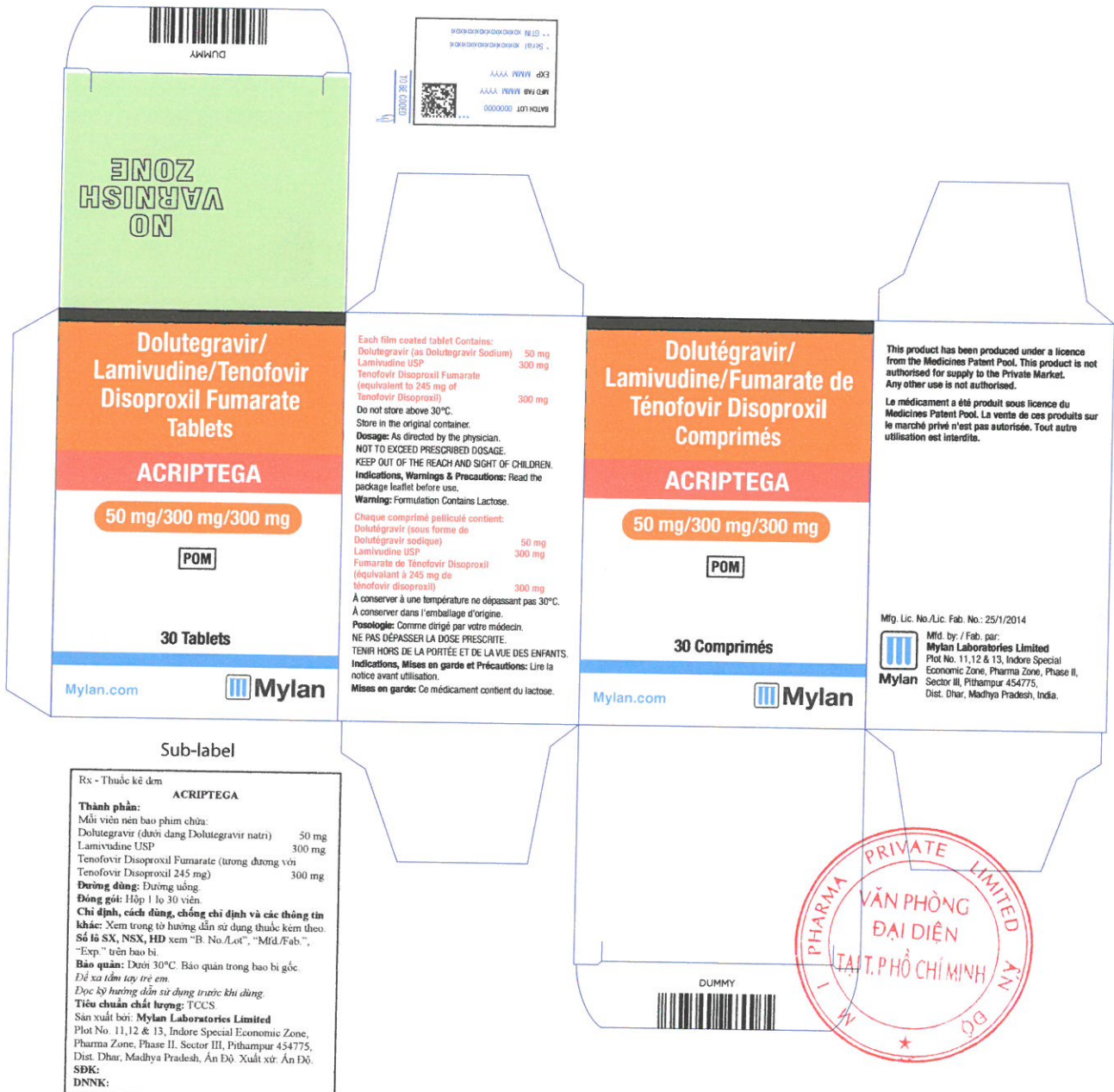
27/104_{3N}

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT

Lần đầu: 23/10/2019

 Mylan

INDORE - INDIA
(FDF - III)



Unwinding Direction

<https://healthyngthu.com/>

Each film coated tablet Contains:
Dolutegravir (as Dolutegravir Sodium) 50 mg
Lamivudine USP 300 mg
(equivalent to 245 mg of Tenofovir Disoproxil)
Do not store above 30°C. Store in the original container.
Do not use if expired by the physician.
NOT TO EXCEED PRESCRIBED DOSE.
KEEP OUT OF THE REACH AND SIGHT OF CHILDREN.
Indications, Warnings & Precautions: Read the package leaflet before use.
Warnings: Formulation Contains Lactose.
Chaque comprimé pelliculé contient:
Dolutégravir (sous forme de Dolutégravir sodique) 50 mg
Lamivudine USP 300 mg
(équivalent à 245 mg de ténofovir disoproxil)
A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Ne pas utiliser si périmé par le médecin.
Pour usage: Comme dirigé par votre médecin.
NE PAS DÉPASSER LA DOSE PRESCRITE.
TENIR HORS DE LA PORTÉE ET DE LA VUE DES ENFANTS.
Indications, Mises en garde et Précautions: Lire la notice avant utilisation.
Mises en garde: Ce médicament contient du lactose.

**Dolutegravir/Lamivudine/
Tenofovir Disoproxil Fumarate**
**Dolutegravir/Lamivudine/
Fumarate de Tenofovir Disoproxil**
Tablets/Comprimés
ACRIPTEGA
50 mg/300 mg/300 mg
POM
30 Tablets/Comprimés
Mydan.com  **Mydan**



DUMY

This product has been produced under a licence from the Medicines Patent Pool. This product is not authorised for supply to the Private Market. Any other use is not authorised.
Le médicament a été produit sous licence du Medicines Patent Pool. La vente de ce produit sur le marché privé n'est pas autorisée. Toute autre utilisation est interdite.
Mfg. Lic. No./Lic. Fab. No.: 25/1/2014
 **Mydan Laboratories Limited**
Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone,
Pharma Zone, Phase II, Sector III, Pithampur 454775,
Dist. Dhar, Madhya Pradesh, India.

**NO VARNISH
ZONE**

BATCH LOT
MFD FAB
EXP



17A2

Rx

ACRIPTEGA

**(Viên nén Dolutegravir/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate
50mg/300mg/300mg)**



Để xa tầm tay trẻ em

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén bao phim có chứa:

Dolutegravir (dưới dạng dolutegravir natri) 50 mg

Lamivudine USP 300 mg

Tenofovir disoproxil fumarate (tương đương với 245 mg tenofovir disoproxil) 300 mg

Tá dược: Mannitol, cellulose vi tinh thể, povidone, tinh bột natri glycolate, lactose monohydrate (136.0 mg), croscarmellose natri, magnesi stearate, Opadry II White 85F18422.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén bao phim

Màu trắng đến màu trắng ngà, bao phim, hình thuôn dài, hai mặt lõm được khắc **M** ở một mặt và **LTD** mặt còn lại của viên thuốc.

CHỈ ĐỊNH

Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg là viên kết hợp liều cố định của lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate và dolutegravir được chỉ định cho điều trị nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người HIV-1 ở người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg) có khả năng ức chế virus tới nồng độ HIV-1 RNA < 50 bản sao/ml dựa trên phác đồ kết hợp kháng retrovirus hiện nay trong thời gian hơn 3 tháng. Bệnh nhân phải không bị thất bại về virus học trên phác đồ kháng retrovirus trước đó.

Việc lựa chọn viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg để điều trị ở những bệnh nhân đã từng điều trị kháng retrovirus nhiễm HIV-1 nên được dựa trên xét nghiệm đề kháng về virus của từng cá nhân và/hoặc tiền sử điều trị của bệnh nhân. Cần xem xét hướng dẫn điều trị chính thức cho nhiễm HIV-1 (ví dụ như của WHO).

Không có dữ liệu để hỗ trợ việc kết hợp của viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg và các thuốc kháng retrovirus khác.

CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Việc điều trị nên do một bác sĩ có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV-1.

Liều lượng

Người lớn và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi và cân nặng ≥ 40 kg)

Khuyến cáo liều của viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg ở người lớn và thanh thiếu niên là một viên nén một lần mỗi ngày.

MAZ

Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg không nên sử dụng ở người lớn hoặc thanh thiếu niên với cân nặng ít hơn 40 kg bởi vì đây là viên kết hợp liều cố định nên không thể giảm liều.

Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg là viên kết hợp liều cố định và không nên được kê đơn cho bệnh nhân yêu cầu điều chỉnh liều. Các chế phẩm riêng biệt của lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate và dolutegravir hiện có sẵn trong trường hợp chỉ định dừng hoặc điều chỉnh liều của một trong các thành phần hoạt chất. Trong những trường hợp này, bác sĩ nên tham khảo thông tin cho từng sản phẩm riêng lẻ.

Cách dùng

Nuốt toàn bộ viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg với nước.

Trẻ em

Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg không được khuyến cáo sử dụng ở trẻ em dưới 12 tuổi do thiếu dữ liệu an toàn và hiệu quả.

Người cao tuổi

Dữ liệu sẵn có bị giới hạn trên việc sử dụng dolutegravir ở bệnh nhân 65 tuổi và lớn hơn. Không có bằng chứng cho thấy bệnh nhân người cao tuổi cần một liều khác với bệnh nhân người lớn trẻ hơn. Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg nên được sử dụng thận trọng ở bệnh nhân người cao tuổi.

Điều chỉnh liều

Trong trường hợp ngưng điều trị với một trong các thành phần của viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg hoặc điều chỉnh liều, nên sử dụng các chế phẩm riêng biệt của tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine và dolutegravir. Vui lòng tham khảo Tóm tắt đặc tính sản phẩm cho các sản phẩm thuốc này.

Suy thận

Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg không khuyến cáo cho bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng (độ thanh thải creatinine (CrCl) < 50 ml/phút). Bệnh nhân suy thận trung bình hoặc nặng cần điều chỉnh khoảng liều của lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate không thể đạt được bằng thuốc kết hợp.

Suy gan

Dược động học của viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg không được nghiên cứu ở bệnh nhân suy gan. Bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận các phản ứng bất lợi.

Nếu viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg bị ngưng sử dụng ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV, những bệnh nhân này nên được theo dõi chặt chẽ bằng chứng của bùng phát viêm gan.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg bị chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với tenofovir, lamivudine, dolutegravir hoặc bất kỳ tá dược nào trong công thức.

Sử dụng kết hợp với dofetilide.

Handwritten signature

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Mặc dù việc ức chế virus bằng liệu pháp kháng retrovirus đã được chứng minh là làm giảm đáng kể nguy cơ lây truyền tình dục, nhưng không thể loại bỏ được nguy cơ còn sót lại. Các biện pháp phòng ngừa để ngăn ngừa lây truyền nên được thực hiện theo các hướng dẫn quốc gia.

Cảnh báo chung

Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg không nên được sử dụng đồng thời với các thuốc khác chứa bất kỳ thành phần cùng hoạt tính nào như dolutegravir, lamivudine hoặc tenofovir disoproxil fumarate, các chất tương tự cytidine như emtricitabine và adefovir dipivoxil.

Truyền nhiễm HIV

Điều trị với viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg không cho thấy loại trừ được nguy cơ truyền nhiễm HIV qua đường tình dục hoặc đường máu, mặc dù nguy cơ có thể giảm. Bệnh nhân nên tiếp tục sử dụng các biện pháp phòng ngừa thích hợp để ngăn ngừa lây truyền HIV.

Bệnh gan

Tính an toàn và dược động học của dolutegravir đã không được điều tra ở bệnh nhân bị bệnh gan nặng. Vì thế viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg chỉ nên được sử dụng ở bệnh nhân nếu lợi ích lớn hơn nguy cơ và theo dõi an toàn chặt chẽ.

Bệnh nhân HIV và đồng nhiễm viêm gan B (HBV) hoặc viêm gan C (HCV)

Bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính và được điều trị với phác đồ kết hợp kháng retrovirus có nguy cơ tăng các tác dụng bất lợi nghiêm trọng lên gan hoặc có thể gây tử vong.

Bác sĩ nên tham khảo hướng dẫn điều trị HIV hiện tại cho việc quản lý tối ưu nhiễm HIV ở những bệnh nhân đồng nhiễm HBV.

Lamivudine và tenofovir disoproxil fumarate cũng là hoạt chất chống lại HBV. Vì thế, ngưng sử dụng viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg ở bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV có thể liên quan đến bùng phát viêm gan cấp tính. Bệnh nhân đồng nhiễm HIV và HBV ngưng dùng viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg phải được theo dõi chặt chẽ cả theo dõi lâm sàng và xét nghiệm trong ít nhất bốn tháng. Nếu thích hợp, có thể bảo đảm việc tiếp tục điều trị viêm gan B. Ở những bệnh nhân bị bệnh gan tiến triển hoặc xơ gan, không nên ngưng điều trị vì sau khi ngưng có thể xuất hiện đợt bùng phát viêm gan nặng dẫn đến suy gan.

Mối quan tâm đặc biệt về đề kháng nhóm integrase

Quyết định sử dụng dolutegravir với sự xuất hiện của đề kháng nhóm integrase nên xem xét đến hoạt tính của dolutegravir bị giảm đáng kể đối với các chủng virus chứa Q148 + ≥ 2 các đột biến thứ cấp G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Ở mức độ mà dolutegravir cung cấp thêm hiệu quả trong sự hiện diện của sự đề kháng nhóm integrase là không chắc chắn.

Các phản ứng quá mẫn

Các phản ứng quá mẫn đã được báo cáo với dolutegravir, đặc trưng bởi phát ban, triệu chứng thể trạng, và đôi khi, rối loạn chức năng cơ quan, bao gồm phản ứng gan nặng. Cần ngừng ngay dolutegravir và các thuốc nghi ngờ khác nếu có dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản ứng quá mẫn (bao gồm, nhưng không giới hạn, phát ban nặng hoặc phát ban cùng với các enzym gan tăng, sốt, khó chịu, mệt mỏi, đau cơ hoặc khớp, phù nề, miệng tổn thương, viêm kết

mạch, phù mắt, tăng bạch cầu ái toan, phù mạch). Cần theo dõi tình trạng lâm sàng bao gồm aminotransferases và bilirubin trong gan. Trì hoãn trong ngừng điều trị với dolutegravir hoặc các hoạt chất có thể nghi ngờ khác sau khi khởi phát quá mẫn có thể dẫn đến phản ứng dị ứng nguy hiểm đến tính mạng.

Chức năng thận

Tenofovir được đào thải chủ yếu bằng thận thông qua sự kết hợp giữa lọc cầu thận và hoạt động bài tiết ở ống thận. Do đó, độ thanh thải bị giảm ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Có rất ít dữ liệu về tính an toàn và hiệu quả của tenofovir disoproxil fumarate ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận (<80 ml/phút). Ở những bệnh nhân như vậy, chỉ nên sử dụng viên dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg nếu lợi ích của điều trị được coi là lớn hơn các nguy cơ tiềm ẩn.

Ở những bệnh nhân suy thận vừa và nặng, thời gian bán thải của lamivudine trong huyết tương tăng do giảm thanh thải. Giảm liều được khuyến cáo cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <50 ml/phút.

Việc sử dụng viên nén của dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg không khuyến cáo cho bệnh nhân với độ thanh thải creatinine < 50 ml/phút, vì việc giảm liều một cách phù hợp không thể đạt được bằng thuốc kết hợp.

Suy thận, suy gan, tăng creatinine, giảm phosphate máu và bệnh ống thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi) đã được báo cáo với việc sử dụng của tenofovir disoproxil fumarate trong thực hành lâm sàng. Khuyến cáo rằng độ thanh thải creatinine được tính toán ở tất cả các bệnh nhân trước khi bắt đầu điều trị và phù hợp về mặt lâm sàng trong quá trình điều trị với viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg. Thường xuyên theo dõi độ thanh thải creatinin và phosphate huyết thanh ở những bệnh nhân có nguy cơ suy thận.

Ở những bệnh nhân dùng tenofovir disoproxil fumarate, chức năng thận cần được đánh giá lại trong vòng một tuần, bao gồm đo đường huyết, kali huyết và nồng độ glucose trong nước tiểu, nếu phosphate huyết thanh <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) hoặc độ thanh thải creatinin giảm xuống dưới 50 ml/phút.

Cũng nên xem xét sử dụng ngắt quãng với viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinine giảm xuống dưới 50 ml/phút hoặc phosphate huyết thanh giảm xuống dưới 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

Viên nén dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg nên tránh dùng đồng thời với các thuốc độc thận (ví dụ aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2). Nếu sử dụng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate và các thuốc độc thận không thể tránh được, nên theo dõi chức năng thận hàng tuần.

Ảnh hưởng lên xương

Trong một nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, giảm mật độ khoáng xương của xương cột sống và thay đổi các chỉ số sinh học xương so với ban đầu đã được quan sát ở cả hai nhóm điều trị, nhưng nhóm điều trị tenofovir disoproxil fumarate lớn hơn đáng kể so với nhóm được điều trị bằng stavudin (mỗi nhóm kết hợp với lamivudine và efavirenz) vào tuần thứ 144. Giảm mật độ khoáng xương của xương hông lớn hơn đáng kể trong nhóm này đến 96 tuần. Tuy nhiên, không có tăng nguy cơ gãy xương hoặc bằng chứng cho các bất thường xương có liên quan đến lâm sàng trong 144 tuần

Tenofovir đã được nghiên cứu ở trẻ em bị nhiễm HIV-1 từ 12 tuổi trở lên. Trong điều kiện bình thường, mật độ xương tăng nhanh ở nhóm tuổi này. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ trung bình của mật độ xương thấp hơn ở nhóm điều trị tenofovir so với nhóm dùng giả dược. Tăng chiều cao dường như không bị ảnh hưởng. Các dấu hiệu về tăng chiều cao ở những trẻ em được điều trị bằng tenofovir từ 12 tuổi trở lên phù hợp với những tác động được quan sát thấy ở người lớn. Do những tác dụng có thể có của tenofovir đối với sự trao đổi chất của xương, nên dùng cho trẻ vị thành niên dưới 18 tuổi nếu các lợi ích vượt quá nguy cơ.

Các bất thường về xương (thường xuyên gây gãy xương) có thể liên quan đến bệnh ống thận gần. Nếu có nghi ngờ bất thường về xương thì nên tham khảo ý kiến thích hợp.

Nhiễm toan lactic

Nhiễm toan lactic là một biến chứng hiếm nhưng rất nguy hiểm đến tính mạng liên quan đến việc sử dụng thuốc ức chế enzym sao chép ngược nucleoside (NRTI). Một vài thuốc khác nhóm này được biết là gây ra nhiễm toan lactic. Các dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng cho thấy nguy cơ xảy ra nhiễm toan lactic, được xem là tác dụng mang tính giả định của các chất tương tự nucleoside, rất thấp đối với tenofovir disoproxil fumarate và lamivudine. Tuy nhiên, rủi ro này không thể bị loại trừ. Nhiễm toan lactic có thể xảy ra sau 1 tháng đến vài tháng điều trị NRTI. Bệnh nhân bị tăng lactat huyết có thể không có triệu chứng, bệnh nặng hoặc có các triệu chứng không đặc hiệu như khó thở, mệt mỏi, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy và đau bụng. Các yếu tố nguy cơ về nhiễm toan lactic liên quan đến NRTI bao gồm giới tính nữ và béo phì. Bệnh nhân có nguy cơ gia tăng nên được giám sát chặt chẽ về lâm sàng. Tuy nhiên, không khuyến cáo sàng lọc tăng lactat máu ở những bệnh nhân không triệu chứng điều trị với NRTI. Các bệnh nhân có triệu chứng thường có nồng độ $> 5 \text{ mmol/l}$ và cần ngưng tất cả các NRTI. Mức acid lactic $> 10 \text{ mmol/l}$ thường là trường hợp y tế khẩn cấp.

Rối loạn phân bố mỡ và chuyển hóa

Phác đồ điều trị ARV phối hợp có liên quan với việc phân bố lại mỡ cơ thể (rối loạn phân bố mỡ) ở những bệnh nhân nhiễm HIV. Trong khi đối với một số thuốc kháng retrovirus khác có bằng chứng đáng kể cho phản ứng bất lợi này, bằng chứng cho thấy tenofovir và lamivudine là các tác nhân yếu; thực tế, chuyển từ một chất tương tự thymidine (ví dụ như stavudine) sang tenofovir đã được chứng minh là làm tăng chất béo chân tay ở những bệnh nhân bị teo mỡ. Một nguy cơ cao về rối loạn phân bố mỡ có liên quan ví dụ như với tuổi già của bệnh nhân, kéo dài thời gian điều trị kháng retrovirus và các rối loạn chuyển hóa liên quan. Xét nghiệm lâm sàng bao gồm đánh giá các dấu hiệu phân bố lại chất béo. Cần xem xét việc đo nồng độ lipid huyết thanh và mức glucose trong máu cũng như việc quản lý thích hợp các rối loạn lipid.

Hội chứng phục hồi miễn dịch

Ở những bệnh nhân HIV bị suy giảm miễn dịch trầm trọng ở thời điểm bắt đầu điều trị thuốc ARV kết hợp (CART), phản ứng viêm với các mầm bệnh cơ hội không có triệu chứng hoặc các mầm bệnh cơ hội tồn tại có thể phát sinh và gây ra các tình trạng lâm sàng nghiêm trọng hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng. Thông thường, các phản ứng như vậy đã được quan sát thấy trong vài tuần đầu hoặc vài tháng bắt đầu CART. Các ví dụ có liên quan là viêm võng mạc do *cytomegalovirus*, nhiễm trùng do mycobacterial toàn thân và/hoặc tại chỗ, và viêm phổi do *Pneumocystis jirovecii* gây ra. Bất kỳ triệu chứng viêm nào cần được đánh giá và điều trị khi cần thiết.

Các rối loạn tự miễn (như bệnh Graves) cũng đã được báo cáo là xảy ra trong quá trình tái tạo miễn dịch, tuy nhiên, thời điểm báo cáo khởi phát là biến đổi hơn và những sự kiện này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

MAZ

Mức độ sinh hóa gan cao phù hợp với hội chứng phục hồi miễn dịch đã được quan sát thấy ở một số bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan loại B và/hoặc C khi bắt đầu điều trị bằng thuốc dolutegravir. Theo dõi sinh hóa gan được khuyến cáo ở những bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C. Cần phải đặc biệt chú ý đến việc bắt đầu hoặc duy trì liệu pháp viêm gan B hiệu quả (tham khảo đến các hướng dẫn điều trị) khi bắt đầu phác đồ điều trị dựa trên dolutegravir trên bệnh nhân đồng nhiễm HBV.

Rối loạn chức năng ty thể

Các chất tương tự nucleoside và nucleotide đã được chứng minh, trong *in vitro* và *in vivo*, gây ra một mức độ khác nhau của sự suy giảm ty thể. Đã có báo cáo về rối loạn chức năng ty thể ở trẻ sơ sinh âm tính HIV phơi nhiễm trong tử cung và/hoặc sau sinh với các chất tương tự nucleoside. Các tác dụng bất lợi chính được báo cáo là rối loạn huyết học (thiếu máu, giảm bạch cầu trung tính) và rối loạn chuyển hóa (tăng lactate huyết, tăng mỡ máu). Những sự kiện này thường mang tính tạm thời. Một số rối loạn thần kinh muộn đã được báo cáo (tăng trương lực cơ, co giật, hành vi bất thường). Các rối loạn thần kinh là thoáng qua hoặc vĩnh viễn hiện nay không rõ. Bất cứ trẻ em nào bị phơi nhiễm trong tử cung với các chất tương tự như nucleoside và nucleotide, ngay cả trẻ có HIV âm tính, cần được theo dõi lâm sàng và xét nghiệm và cần được điều tra đầy đủ về rối loạn chức năng ty thể có thể xảy ra trong trường hợp có các dấu hiệu hoặc triệu chứng có liên quan. Những phát hiện này không ảnh hưởng đến các khuyến cáo hiện nay của quốc gia về sử dụng liệu pháp kháng retrovirus ở phụ nữ có thai để ngăn ngừa lây lan HIV theo chiều dọc.

Viêm tụy

Điều trị với dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg cần được ngưng ngay nếu có dấu hiệu lâm sàng, triệu chứng hoặc các bất thường trong phòng thí nghiệm gợi ý viêm tụy xảy ra.

Nhiễm trùng cơ hội

Bệnh nhân được điều trị kháng retrovirus có thể tiếp tục phát triển các nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng khác của nhiễm HIV. Do đó bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ bởi các bác sĩ hoặc các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe có kinh nghiệm trong điều trị nhiễm HIV.

Các tương tác thuốc

Các yếu tố làm giảm nồng độ của dolutegravir nên tránh khi có sự đề kháng của nhóm integrase. Điều này bao gồm việc sử dụng đồng thời với các sản phẩm thuốc làm giảm nồng độ dolutegravir (ví dụ như các chất kháng acid chứa magesi/nhôm, chất bổ sung sắt và calci, vitamin và các chất gây cảm ứng, etravirine (không được tăng cường các chất ức chế protease), tipranavir/ritonavir, rifampicin, một số thuốc chống động kinh).

Dolutegravir làm tăng nồng độ metformin. Nên cân nhắc điều chỉnh liều lượng của metformin khi bắt đầu và ngừng sử dụng đồng thời dolutegravir với metformin, để duy trì sự kiểm soát đường huyết. Metformin được thải trừ qua thận và do đó phải theo dõi chức năng thận khi điều trị đồng thời với dolutegravir. Sự kết hợp này có thể làm tăng nguy cơ nhiễm toan lactic ở bệnh nhân suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine ở giai đoạn 3a [CrCl] 45 - 59 ml/phút) và khuyến cáo cần thận trọng. Xem xét giảm liều metformin.

Sử dụng đồng thời dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg và didanosine là không khuyến cáo vì nồng độ didanosine tăng lên đáng kể sau khi dùng chung với tenofovir disoproxil fumarate.

Hoại tử xương

MA2

Mặc dù nguyên nhân được coi là đa tác nhân (bao gồm sử dụng corticosteroid, biphosphonat, uống rượu, ức chế miễn dịch nặng, chỉ số khối cơ thể cao hơn), trường hợp hoại tử xương đã được báo cáo ở những bệnh nhân có bệnh HIV tiến triển và/hoặc tiếp xúc lâu dài với CART. Bệnh nhân nên được tư vấn để tìm lời khuyên y tế nếu họ gặp đau nhức khớp, cứng khớp hoặc khó vận động.

Bệnh nhân người cao tuổi

Bệnh nhân người cao tuổi có nhiều khả năng bị suy giảm chức năng thận; do đó cần thận trọng khi điều trị bệnh nhân cao tuổi với tenofovir disoproxil fumarate.

Tá dược

Dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg chứa 136,00 mg lactose mỗi liều tối đa được khuyến cáo hàng ngày. Bệnh nhân có các vấn đề di truyền hiếm gặp không dung nạp galactose, ví dụ: galactosaemia, thiếu hụt Lapp lactase hoặc kém hấp thu glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra những tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp của tenofovir disoproxil fumarate đối với sự phát triển của thai phụ, phát triển của thai nhi, sự sinh đẻ hoặc sự phát triển sau sinh. Ở người, sự an toàn của tenofovir trong thai kỳ chưa được thiết lập đầy đủ. Số lượng đầy đủ của sự phơi nhiễm trong ba tháng đầu tiên đã được theo dõi, tuy nhiên, phát hiện ít nhất là tăng gấp hai lần nguy cơ khuyết tật bẩm sinh về mặt tổng thể. Không thấy gia tăng khuyết tật khi sinh (www.apregistry.com).

Không có tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh đã được báo cáo cho lamivudine (www.apregistry.com). Tuy nhiên, không thể loại trừ nguy cơ cho thai nhi.

Dolutegravir

Có rất ít số liệu từ việc sử dụng dolutegravir ở phụ nữ có thai. Tác dụng của dolutegravir đối với thai kỳ ở người chưa được biết. Trong các nghiên cứu độc tính về sinh sản ở động vật, dolutegravir được cho thấy qua hàng rào nhau thai. Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra các tác động có hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với độc tính sinh sản. Dolutegravir nên được sử dụng trong thời gian mang thai chỉ khi lợi ích cao hơn nguy cơ tiềm ẩn đối với bào thai.

Cho con bú

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Trong các nghiên cứu trên động vật, người ta đã chỉ ra rằng tenofovir được bài tiết ra sữa. Không biết liệu tenofovir có bài tiết trong sữa người hay không. Lamivudine được bài tiết vào sữa mẹ.

Những khuyến cáo hiện nay về HIV và cho con bú sữa mẹ (ví dụ như của WHO) cần được tham khảo trước khi tư vấn cho bệnh nhân về vấn đề này. Các lựa chọn ưu tiên có thể khác nhau tùy thuộc vào hoàn cảnh địa phương.

Dolutegravir

Không biết liệu dolutegravir có bài tiết trong sữa mẹ hay không. Dữ liệu độc tính ở động vật đã cho thấy sự bài tiết của dolutegravir trong sữa. Ở những con chuột đang cho con bú dùng liều đơn 50 mg/kg sau khi sinh 10 ngày, dolutegravir được phát hiện trong sữa ở nồng độ

Handwritten signature

thường cao hơn máu. Khuyến cáo rằng phụ nữ nhiễm HIV không cho trẻ bú mẹ trong bất kỳ trường hợp nào để tránh lây truyền HIV.

Khả năng sinh sản

Dolutegravir

Không có dữ liệu về tác động của dolutegravir đối với khả năng sinh sản của nam hay nữ. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy dolutegravir không có ảnh hưởng đối với khả năng sinh sản của nam hay nữ.

ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Không có nghiên cứu nào để điều tra tác động của dolutegravir đối với khả năng lái xe hoặc khả năng vận hành máy móc. Tuy nhiên, bệnh nhân cần được thông báo rằng chóng mặt đã được báo cáo trong quá trình điều trị với dolutegravir. Tình trạng lâm sàng của bệnh nhân và phản ứng bất lợi của dolutegravir nên được ghi nhớ khi xem xét khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc của bệnh nhân.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác liên quan đến lamivudine

Sử dụng đồng thời với trimethoprim/sulfamethoxazole làm tăng 40% diện tích dưới đường cong của lamivudine. Không cần thiết điều chỉnh liều của dolutegravir/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 50mg/300mg/300mg. Lamivudine không ảnh hưởng đến dược động học của trimethoprim hoặc sulfamethoxazole.

Tương tác liên quan đến tenofovir

Didanosine

Không nên dùng chung tenofovir disoproxil fumarate và didanosine

Các thuốc được thải trừ qua thận

Vì tenofovir chủ yếu được thải trừ bởi thận, nên dùng đồng thời tenofovir disoproxil fumarate với các sản phẩm làm giảm chức năng thận hoặc cạnh tranh bài tiết qua ống thận thông qua các protein vận chuyển hOAT 1, hOAT 3 hoặc MRP 4 (ví dụ cidofovir) có thể làm tăng nồng độ tenofovir huyết thanh và/hoặc các sản phẩm thuốc dùng đồng thời.

Tenofovir disoproxil fumarate nên tránh sử dụng đồng thời một sản phẩm thuốc độc thận, như aminoglycosid, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir hoặc interleukin-2.

Sử dụng tacrolimus có thể ảnh hưởng đến chức năng thận, nên theo dõi chặt chẽ khi dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarate.

Tương tác giữa tenofovir disoproxil fumarate và các thuốc khác

Tương tác giữa lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300mg/300mg và các chất ức chế HIV protease, cũng như các thuốc kháng virus khác với chất ức chế protease, được liệt kê trong bảng dưới đây (tăng phơi nhiễm được chỉ ra là "↑", giảm phơi nhiễm như "↓", không thay đổi như "↔", hai lần một ngày một lần là "bid", và một lần một ngày là "qd").

Thuốc theo phạm vi điều trị (liều là mg)	Ảnh hưởng lên nồng độ thuốc Trung bình % thay đổi trong AUC, C _{max} , C _{min}	Khuyến nghị liên quan đến dùng đồng thời với tenofovir disoproxil fumarate 300 mg
--	---	---

MA2

Kháng retrovirus		
Chất ức chế Protease		
Atazanavir (400 mg q.d.)	Atazanavir: AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 21% C_{min} ↓ 40% Tenofovir: AUC ↑ 24% C_{max} ↑ 14% C_{min} ↑ 22%	Nếu atazanavir và lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300mg/300mg được dùng đồng thời, atazanavir nên được sử dụng ở liều 300 mg q.d. cùng với ritonavir 100mg q.d. ("Tăng cường ritonavir", xem dưới đây).
Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg q.d.)	Atazanavir: AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 28% C_{min} ↓ 26% Tenofovir: AUC ↑ 37% C_{max} ↑ 34% C_{min} ↑ 29%	Không khuyến cáo điều chỉnh liều. Nồng độ tenofovir tăng có thể làm tăng tác dụng không mong muốn, bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận
Lopinavir/Ritonavir (400 mg/100 mg b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Không có ảnh hưởng đáng kể lên các thông số PK của lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC ↑ 32% C_{max} ↔ C_{min} ↑ 51%	Không khuyến cáo điều chỉnh liều. Tăng nồng độ tenofovir có thể làm tăng tác dụng không mong muốn, bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận
Darunavir/Ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.)	Darunavir: Không có ảnh hưởng đáng kể lên các thông số PK của darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC ↑ 22% C_{min} ↑ 37%	Không khuyến cáo điều chỉnh liều. Tăng nồng độ tenofovir có thể làm tăng tác dụng không mong muốn, bao gồm rối loạn chức năng thận. Nên giám sát chặt chẽ chức năng thận

MAZ

NRTIs		
Didanosine (400 mg q.d.)	Didanosine AUC ↑ 40-60%	Nguy cơ các tác dụng không mong muốn có liên quan đến didanosine (ví dụ, viêm tụy, nhiễm toan lactic và CD4 có thể giảm đáng kể khi dùng đồng thời. Didanosine ở liều 250 mg dùng đồng thời với tenofovir trong một số phác đồ phối hợp thuốc kháng retrovirus khác nhau có liên quan đến một tỷ lệ thất bại về virus học cao. Dùng đồng thời lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300mg/300mg và didanosine không được khuyến cáo.
Adefovir dipivoxil	AUC ↔ C _{max} ↔	Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300mg/300mg không nên dùng đồng thời với adefovir dipivoxil.
Entecavir (1 mg q.d.)	AUC ↔ C _{max} ↔	Không có tương tác dược động đáng kể về lâm sàng khi lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300mg/300mg được dùng đồng thời với entecavir.

Các nghiên cứu thực hiện với các thuốc khác

Không có sự tương tác dược động học đáng kể về lâm sàng khi dùng lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 300mg/300mg cùng với indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir tăng cường), methadone, ribavirin, rifampicin, tacrolimus, hoặc thuốc tránh thai hormone norgestimate/ethinyl oestradiol.

Ảnh hưởng của thức ăn

Tenofovir disoproxil fumarate phải được dùng chung với thức ăn vì thức ăn làm tăng khả dụng sinh học của tenofovir.

Các tương tác liên quan đến dolutegravir

Ảnh hưởng của các tác nhân khác lên dược động học của dolutegravir

Tất cả các yếu tố làm giảm nồng độ của dolutegravir nên tránh khi có sự đề kháng integrase.

Dolutegravir được loại bỏ chủ yếu qua sự trao đổi chất của UGT1A1. Dolutegravir cũng là cơ chất của UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, và BCRP; do đó các thuốc gây cảm ứng các enzym này có thể làm giảm nồng độ trong huyết tương của dolutegravir và làm giảm hiệu quả điều trị của dolutegravir.

MA2

Sử dụng đồng thời dolutegravir và các sản phẩm thuốc khác ức chế các enzym này có thể làm tăng nồng độ trong huyết tương của dolutegravir. Sự hấp thu dolutegravir bị giảm bởi các tác nhân kháng acid.

Ảnh hưởng của dolutegravir lên dược động học của các thuốc khác

In vivo, dolutegravir không có ảnh hưởng lên midazolam, một đầu dò CYP3A4. Dựa trên dữ liệu *in vivo* và/hoặc *in vitro*, dolutegravir không được dự kiến sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các sản phẩm thuốc là cơ chất của bất kỳ loại enzyme hoặc chất vận chuyển chính như CYP3A4, CYP2C9 và P-gp.

In vitro, dolutegravir ức chế vận chuyển cation hữu cơ 2 ở thận (OCT2) và chất vận chuyển đa thuốc và chất độc (MATE) 1. *In vivo*, giảm độ thanh thải creatinine xuống 10-14% (tỷ lệ bài tiết phụ thuộc vào vận chuyển OCT2 và MATE-1) đã được quan sát thấy ở bệnh nhân. *In vivo*, dolutegravir có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết tương những thuốc bài tiết phụ thuộc vào OCT2 hoặc MATE-1 (ví dụ dofetilide, metformin).

In vitro, dolutegravir ức chế vận chuyển hấp thu qua thận, vận chuyển anion hữu cơ (OAT1) và OAT3. Dựa trên dữ liệu dược động học *in vivo* của tenofovir cơ chất OAT còn hạn chế, sự ức chế OAT1 trong cơ thể là không chắc. Ức chế OAT3 chưa được nghiên cứu *in vivo*. Dolutegravir có thể làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết thanh, trong đó sự bài tiết phụ thuộc vào OAT3.

Sự tương tác được thiết lập và theo lý thuyết với các thuốc kháng retrovirus đã được lựa chọn và các sản phẩm thuốc không phải thuốc kháng retrovirus được liệt kê trong bảng dưới.

Bảng tương tác với dolutegravir

Tương tác giữa dolutegravir và các sản phẩm thuốc dùng đồng thời được liệt kê trong bảng (tăng là "↑", giảm là "↓", không thay đổi là "↔", diện tích dưới đường cong nồng độ so với đường cong thời gian là "AUC", nồng độ quan sát tối đa là "C_{max}", nồng độ vào cuối khoảng liều dùng là "C_τ").

Sản phẩm thuốc theo phạm vi điều trị	Tương tác Sự thay đổi trung bình hình học (%)	Khuyến cáo liên quan đến dùng đồng thời
Các tác nhân kháng virus HIV-1		
<i>Các chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleoside</i>		
Etravirine không có tăng cường các chất ức chế protease	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Etravirine ↔ (Cảm ứng của UGT1A1 và enzyme CYP3A)	Etravirine không có tăng cường chất ức chế protease làm giảm nồng độ dolutegravir huyết tương. Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg hai lần mỗi ngày khi dùng đồng thời với etravirine mà không có chất ức chế protease tăng cường. Không nên dùng dolutegravir với etravirine nếu không dùng đồng thời atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir hoặc lopinavir/ritonavir ở bệnh nhân kháng INI (xem thêm dưới đây trong bảng).

MAZ

Lopinavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Không cần thiết điều chỉnh liều.
Darunavir/ritonavir + etravirine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Không cần thiết điều chỉnh liều.
Efavirenz	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Efavirenz ↔ (kiểm soát tiền sử) (cảm ứng của UGT1A1 and enzyme CYP3A)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg hai lần mỗi ngày khi dùng đồng thời với efavirenz. Nên xem xét sự có mặt của các loại kết hợp thay thế đề kháng integrase khác mà không bao gồm efavirenz.
Nevirapine	Dolutegravir ↓ (Không được nghiên cứu, dự kiến sẽ giảm tương tự khi quan sát thấy ở efavirenz, do cảm ứng)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg hai lần mỗi ngày khi dùng cùng với nevirapine. Nên xem xét sự có mặt của các loại kết hợp thay thế đề kháng integrase khác mà không bao gồm nevirapine.
Rilpivirine	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Rilpivirine ↔	Không cần thiết điều chỉnh liều.
<i>Các chất ức chế phiên mã ngược nucleoside</i>		
Tenofovir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 1%	Không cần thiết điều chỉnh liều.

	$C_{\max} \downarrow 3\%$ $C_{\tau} \downarrow 8\%$ Tenofovir $\leftrightarrow$	
<i>Các chất ức chế Protease</i>		
Atazanavir	Dolutegravir $\uparrow$ $AUC \uparrow 91\%$ $C_{\max} \uparrow 50\%$ $C_{\tau} \uparrow 180\%$ Atazanavir $\leftrightarrow$ (kiểm soát tiền sử) (chất ức chế của UGT1A1 và enzyme CYP3A)	Không cần điều chỉnh liều. Không nên dùng dolutegravir liều cao hơn 50 mg hai lần mỗi ngày khi kết hợp với atazanavir do thiếu dữ liệu.
Atazanavir/ritonavir	Dolutegravir $\uparrow$ $AUC \uparrow 62\%$ $C_{\max} \uparrow 34\%$ $C_{\tau} \uparrow 121\%$ Atazanavir $\leftrightarrow$ Ritonavir $\leftrightarrow$ (chất ức chế của UGT1A1 và enzyme CYP3A)	Không cần điều chỉnh liều. Không nên dùng dolutegravir liều cao hơn 50 mg hai lần mỗi ngày khi kết hợp với atazanavir do thiếu dữ liệu.
Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir $\downarrow$ $AUC \downarrow 59\%$ $C_{\max} \downarrow 47\%$ $C_{\tau} \downarrow 76\%$ (chất cảm ứng của UGT1A1 và enzyme CYP3A)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg hai lần mỗi ngày khi phối hợp với tipranavir/ritonavir nếu không có kháng integrase. Với sự có mặt của nhóm đề kháng integrase, sự kết hợp này nên được tránh.
Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir $\downarrow$ $AUC \downarrow 35\%$ $C_{\max} \downarrow 24\%$ $C_{\tau} \downarrow 49\%$ (chất cảm ứng của UGT1A1 và enzyme CYP3A)	Không cần điều chỉnh liều khi không có kháng integrase. Với sự có mặt của các loại kết hợp thay thế đề kháng integrase, các loại kết hợp thay thế không bao gồm fosamprenavir/ritonavir nên được xem xét.

Handwritten signature

Nelfinavir	Dolutegravir ↔ (Không nghiên cứu)	Không cần thiết điều chỉnh liều.
Darunavir/ritonavir	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C ₂₄ ↓ 38% (chất cảm ứng của UGT1A1 và enzyme CYP3A)	Không cần thiết điều chỉnh liều.
Lopinavir/ritonavir	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Không cần thiết điều chỉnh liều.
Các tác nhân kháng virus khác		
Telaprevir	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37% Telaprevir ↔ (kiểm soát tiền sử) (chất ức chế enzyme CYP3A)	Không cần thiết điều chỉnh liều.
Boceprevir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Boceprevir ↔ (kiểm soát tiền sử)	Không cần thiết điều chỉnh liều.
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir không làm thay đổi nồng độ trong huyết tương của dolutegravir đến mức có liên quan đến lâm sàng. Dolutegravir không thay đổi nồng độ daclatasvir trong huyết tương. Không cần điều chỉnh liều.

Handwritten signature

Các tác nhân khác		
<i>Thuốc chống loạn nhịp</i>		
Dofetilide	Dofetilide ↑ (không được nghiên cứu, tăng thông qua ức chế kênh vận chuyển OCT2)	Việc sử dụng đồng thời dolutegravir và dofetilide bị chống chỉ định do độc tính đe dọa đến tính mạng do nồng độ dofetilide cao.
<i>Thuốc chống co giật</i>		
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _r ↓ 73%	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg hai lần mỗi ngày khi dùng đồng thời với carbamazepine. Các lựa chọn thay thế cho carbamazepine nên được sử dụng khi có thể đối với bệnh nhân kháng INI.
Oxcarbazepine Phenytoin Phenobarbital	Dolutegravir ↓ (Không nghiên cứu, dự kiến giảm do sự kích thích của các enzyme UGT1A1 và CYP3A, giảm tương tự nồng độ khi quan sát thấy với carbamazepine)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg hai lần mỗi ngày khi dùng đồng thời với những thuốc gây cảm ứng này. Các phối hợp thay thế không bao gồm những thuốc cảm ứng chuyển hóa này nên được sử dụng khi có thể ở bệnh nhân kháng INI.
<i>Tác nhân kháng nấm Azole</i>		
Ketoconazole Fluconazole Itraconazole Posaconazole Voriconazole	Dolutegravir ↔ (Không nghiên cứu)	Không cần thiết điều chỉnh liều. Dựa trên dữ liệu từ các chất ức chế CYP3A4 khác, sự gia tăng rõ rệt là không được dự kiến.
<i>Sản phẩm dược liệu</i>		
St. John's wort	Dolutegravir ↓ (Không được nghiên cứu, dự kiến giảm do sự kích thích của các enzyme UGT1A1 và CYP3A, giảm tương tự khi quan sát thấy với carbamazepine)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg hai lần mỗi ngày khi phối hợp với St. John's wort. Nên sử dụng các kết hợp thay thế không bao gồm St. John wort có thể đối với bệnh nhân kháng INI.
<i>Kháng acid và thực phẩm bổ sung</i>		

NTA2

Kháng acid có chứa maginesi/nhôm	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Liên kết phức hợp với các ion nhiều hóa trị)	Thuốc chống acid có chứa maginesi/nhôm nên sử dụng cách xa thời điểm dùng dolutegravir (tối thiểu 2 giờ sau hoặc 6 giờ trước đó).
Bổ sung calci	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Liên kết phức hợp với các ion nhiều hóa trị)	Bổ sung calci, bổ sung chất sắt hay multivitamin cần được sử dụng cách xa thời điểm dùng dolutegravir (tối thiểu 2 giờ sau hoặc 6 giờ trước đó).
Bổ sung sắt	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Liên kết phức hợp với các ion nhiều hóa trị)	
Multivitamin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Liên kết phức hợp với các ion nhiều hóa trị)	
Corticosteroids		
Prednisone	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Không cần thiết điều chỉnh liều
Thuốc tiểu đường		
Metformin	Metformin ↑ Khi sử dụng đồng thời với dolutegravir 50 mg một lần mỗi ngày: Metformin AUC ↑ 79%	Nên cân nhắc điều chỉnh liều metformin khi bắt đầu và ngưng dùng đồng thời dolutegravir với metformin để duy trì kiểm soát đường huyết. Ở những bệnh nhân suy thận vừa phải nên điều chỉnh liều metformin khi dùng đồng thời với

MA2

	$C_{\max} \uparrow 66\%$ Khi sử dụng đồng thời với dolutegravir 50 mg hai lần mỗi ngày: Metformin $AUC \uparrow 145\%$ $C_{\max} \uparrow 111\%$	dolutegravir, vì nguy cơ tăng acid lactic ở bệnh nhân suy thận trung bình do nồng độ metformin tăng lên.
<i>Thuốc kháng microbacterial</i>		
Rifampicin	Dolutegravir $\downarrow$ $AUC \downarrow 54\%$ $C_{\max} \downarrow 43\%$ $C_r \downarrow 72\%$ (cảm ứng của các enzyme UGT1A1 và CYP3A)	Liều khuyến cáo của dolutegravir là 50 mg hai lần mỗi ngày khi dùng đồng thời với rifampicin khi không có kháng integrase. Với sự có mặt của kháng integrase, nên tránh kết hợp.
Rifabutin	Dolutegravir $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 5\%$ $C_{\max} \uparrow 16\%$ $C_r \downarrow 30\%$ (cảm ứng của các enzyme UGT1A1 và CYP3A)	Không cần điều chỉnh liều.
<i>Thuốc tránh thai đường uống</i>		
Ethinyl estradiol (EE) và Norelgestromin (NGMN)	Dolutegravir $\leftrightarrow$ EE $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 3\%$ $C_{\max} \downarrow 1\%$ NGMN $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{\max} \downarrow 11\%$	Dolutegravir không có hiệu quả dược lực học đối với Hormon Luteinizing (LH), Follicle Stimulating Hormone (FSH) và progesterone. Không cần điều chỉnh liều thuốc ngừa thai khi dùng đồng thời với dolutegravir.
<i>Thuốc giảm đau</i>		
Methadone	Dolutegravir $\leftrightarrow$ Methadone $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2\%$ $C_{\max} \leftrightarrow 0\%$ $C_r \downarrow 1\%$	Không cần điều chỉnh liều của cả hai tác nhân.

MAZ

Nhi khoa

Các nghiên cứu tương tác chỉ được thực hiện ở người lớn.

Tương kỵ: Không có.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Các tác dụng bất lợi được coi là ít nhất có thể liên quan đến điều trị bằng lamivudine được liệt kê dưới đây theo hệ cơ quan và tần suất. Các tần suất được xác định là rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$, $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), hiếm ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), rất hiếm ($< 1/10.000$), không rõ (tần số không thể ước lượng được từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết

Rất phổ biến: giảm bạch cầu trung tính, thiếu máu (đôi khi nặng), giảm tiểu cầu

Rất hiếm: Bất sản hồng cầu đơn thuần.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Rất phổ biến: Giảm phosphate huyết.

Hiếm: nhiễm toan lactic

Không rõ: hạ kali máu

Rối loạn hệ thống thần kinh

Rất phổ biến: chóng mặt

Phổ biến: đau đầu và mất ngủ

Rất hiếm: bệnh thần kinh ngoại vi

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Phổ biến: ho, triệu chứng mũi

Rất hiếm: khó thở

Rối loạn tiêu hóa

Rất phổ biến: tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa

Phổ biến: đau bụng/chuột rút, đầy hơi

Hiếm: viêm tụy, tăng amylase huyết thanh

Rối loạn gan mật

Không phổ biến: enzym gan cao

Hiếm: viêm gan

Không rõ: gan nhiễm mỡ

Rối loạn da và mô dưới da

Phổ biến: phát ban, rụng tóc

Rối loạn cơ xương và các mô liên kết

Phổ biến: đau khớp, rối loạn cơ.

Handwritten signature: [Signature]

Không rõ: tiêu cơ vân, nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và thường xuyên gãy xương), yếu cơ, chứng đau cơ, hoại tử xương

Rối loạn thận và tiết niệu

Hiếm: suy thận cấp, suy thận, bệnh ống thận gần (bao gồm hội chứng Fanconi), tăng creatinine huyết thanh

Rất hiếm: hoại tử ống thận cấp tính

Không rõ: viêm thận (bao gồm viêm thận kẽ cấp tính), bệnh tiểu đường mô thận

Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc:

Phổ biến: mệt mỏi, khó chịu, sốt

Rất hiếm: suy nhược

Không rõ: hội chứng phục hồi miễn dịch

Các phản ứng bất lợi sau, đã được liệt kê theo hệ cơ quan như trên, có thể xuất hiện là kết quả của bệnh ống thận gần như: tiêu cơ vân, nhuyễn xương (biểu hiện như đau xương và thường xuyên gãy xương), hạ kali máu, suy nhược cơ, đau cơ và giảm phosphate máu. Những sự kiện này không được coi là liên quan đến nhân quả với liệu pháp tenofovir disoproxil fumarate khi không có bệnh ống thận gần.

Ở những bệnh nhân bị nhiễm HBV, các bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm cho thấy sự gia tăng viêm gan đã xảy ra sau khi ngưng điều trị HBV.

Liệu pháp phối hợp điều trị ARV có liên quan đến các bất thường về chuyển hoá như tăng triglyceride máu, tăng cholesterol máu, kháng insulin, tăng đường huyết và tăng lượng acid lactic.

Liệu pháp phối hợp điều trị ARV có liên quan đến việc phân bố lại mỡ cơ thể (rối loạn phân bố mỡ) ở bệnh nhân HIV bao gồm mất chất béo dưới da và mặt, tăng mỡ trong bụng và nội tạng, tăng trưởng vú và tích tụ mỡ ở cổ (cổ trâu).

Dolutegravir

Tóm tắt dữ liệu an toàn

Dữ liệu an toàn dựa trên dữ liệu tổng hợp từ các nghiên cứu lâm sàng Pha IIb và Pha III ở 1222 bệnh nhân chưa được điều trị trước đó, 357 bệnh nhân đã từng điều trị trước đó chưa phơi nhiễm với các chất ức chế integrase và 264 bệnh nhân bị thất bại điều trị trước đó bao gồm chất ức chế integrase (bao gồm kháng integrase). Phản ứng bất lợi nghiêm trọng nhất xảy ra ở một bệnh nhân là phản ứng quá mẫn bao gồm phát ban và các ảnh hưởng lên gan nặng. Phản ứng bất lợi thường gặp nhất là buồn nôn (13%), tiêu chảy (18%) và nhức đầu (13%).

Hồ sơ an toàn cũng tương tự nhau trên các nhóm đối tượng điều trị khác nhau được đề cập ở trên.

Bảng liệt kê các phản ứng có hại

Các phản ứng có hại ít nhất có thể liên quan đến dolutegravir được liệt kê theo hệ cơ quan và tần suất. Các tần suất được xác định là rất phổ biến ($\geq 1 / 10$), phổ biến ($\geq 1 / 100$ đến $< 1 / 100$), không phổ biến ($\geq 1 / 1.000$ đến $< 1 / 100$), hiếm ($\geq 1 / 10.000$ đến $< 1 / 1.000$), rất hiếm ($< 1 / 10.000$).

Tác dụng không mong muốn

N/A2

Rối loạn hệ thống miễn dịch	Không phổ biến	Quá mẫn
	Không phổ biến	Hội chứng phục hồi miễn dịch **
Rối loạn tâm thần	Phổ biến	Mất ngủ, những giấc mơ bất thường, phiền muộn
	Không phổ biến	Ý tưởng tự tử hay cố gắng tự sát (đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử trầm cảm hoặc bệnh tâm thần trước đây)
Rối loạn hệ thống thần kinh	Rất phổ biến	Đau đầu
	Phổ biến	Chóng mặt
Rối loạn tiêu hóa	Rất phổ biến	Buồn nôn, tiêu chảy
	Rất phổ biến	Nôn, đầy hơi, đau bụng trên, đau bụng, khó chịu ở bụng
Rối loạn gan mật	Không phổ biến	Viêm gan
Rối loạn da và mô dưới da	Phổ biến	Phát ban, ngứa
Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc	Phổ biến	Mệt mỏi
Điều tra	Phổ biến	Tăng ALT và/hoặc AST, creatine phosphokinase (CPK)

** xem dưới đây trong Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn.

Mô tả các phản ứng bất lợi được lựa chọn

Thay đổi trong sinh hóa phòng thí nghiệm

Tăng creatinine huyết thanh xảy ra trong tuần đầu điều trị với dolutegravir và duy trì ổn định thông qua 48 tuần. Sự thay đổi so với ban đầu là 9,96 mmol/l đã được quan sát thấy sau 48 tuần điều trị. Tăng creatinine được so sánh bởi các phác đồ nền khác nhau. Những thay đổi này không được coi là có liên quan lâm sàng vì chúng không phản ánh sự thay đổi tỷ lệ lọc cầu thận.

Đồng nhiễm với viêm gan B hoặc C

Trong các nghiên cứu Pha III, bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C được phép đăng ký vào nghiên cứu, với điều kiện các bài kiểm tra về gan không vượt quá 5 lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN). Nhìn chung, dữ liệu an toàn của bệnh nhân đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C tương tự như ở bệnh nhân viêm gan siêu vi B hoặc C, mặc dù tỷ lệ bất thường AST và ALT cao hơn ở nhóm đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C cho tất cả các nhóm điều trị. Mức độ tăng cao về sinh hóa gan phù hợp với hội chứng phục hồi miễn dịch đã được

Handwritten signature

quan sát thấy ở một số đối tượng đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C khi điều trị bằng thuốc dolutegravir, đặc biệt ở những bệnh nhân đã được điều trị chống viêm gan B.

Hội chứng phục hồi miễn dịch

Ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị suy yếu miễn dịch nặng ở thời điểm bắt đầu điều trị kháng retrovirus kết hợp (CART), có thể xảy ra phản ứng viêm đối với những trường hợp nhiễm trùng cơ hội không có triệu chứng hoặc nhiễm trùng cơ hội. Các rối loạn tự miễn (như bệnh Graves) cũng đã được báo cáo; tuy nhiên, thời gian báo cáo để khởi phát là biến đổi hơn và những sự kiện này có thể xảy ra nhiều tháng sau khi bắt đầu điều trị.

Trẻ em

Dựa vào dữ liệu có sẵn ở trẻ vị thành niên bị giới hạn (từ 12 đến dưới 18 tuổi và cân nặng ít nhất 40 kg), không có thêm các phản ứng bất lợi ngoài những triệu chứng ở người trưởng thành.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân phải được theo dõi bằng chứng về độc tính và điều trị hỗ trợ tiêu chuẩn áp dụng khi cần thiết.

Tenofovir có thể được loại bỏ bằng thẩm tách máu; độ thanh thải huyết thanh trung bình của tenofovir là 134 ml/phút. Việc loại bỏ tenofovir bằng thẩm phân phúc mạc chưa được nghiên cứu.

Vì một lượng lamivudine không đáng kể đã được loại bỏ bằng cách thẩm tách máu (4 giờ), chạy thận nhân tạo liên tục và chạy thận nhân tạo tự động, thì không biết liệu thẩm tách máu liên tục có mang lại lợi ích lâm sàng trong một sự kiện quá liều lamivudine hay không.

Dolutegravir

Hiện tại, có rất ít kinh nghiệm với quá liều dolutegravir.

Kinh nghiệm còn hạn chế với liều cao hơn (lên đến 250 mg ở người khỏe mạnh) cho thấy không có triệu chứng cụ thể hoặc dấu hiệu, ngoài danh sách phản ứng bất lợi được liệt kê ở trên.

Xử trí phải được chỉ định lâm sàng hoặc theo khuyến cáo của trung tâm chống độc quốc gia, nếu có. Không có điều trị cụ thể cho quá liều của dolutegravir. Nếu quá liều xảy ra, bệnh nhân cần được điều trị hỗ trợ với sự theo dõi thích hợp. Vì dolutegravir liên kết mạnh với các protein huyết tương, nên không chắc rằng nó sẽ được loại bỏ đáng kể bằng cách lọc máu.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate

Cơ chế tác dụng và tác động dược lực học

Lamivudine, đồng phân của 2'-deoxy-3'-thiacytidine, là một chất tương tự dideoxynucleoside. Tenofovir disoproxil fumarate được chuyển đổi *in vivo* thành tenofovir, chất tương tự nucleoside monophosphate (nucleotide) của adenosine monophosphate.

Lamivudine và tenofovir được phosphoryl hoá bởi các enzyme tế bào để tạo thành lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate. Lamivudine triphosphate và tenofovir diphosphate ức chế cạnh tranh sự phiên mã ngược ngược HIV-1 (RT), dẫn đến kết thúc chuỗi DNA. Cả hai chất đều hoạt động chống HIV-1 và HIV-2, cũng như chống virus viêm gan B.

Đề kháng

Trong nhiều trường hợp khi một phác đồ điều trị có chứa lamivudine thất bại, đột biến M184V sẽ xuất hiện vào giai đoạn sớm. M184V gây ra sự đề kháng cao đối với lamivudine (giảm nhạy cảm > 300 lần). Virus M184V sao chép ít hơn so với các loại virus hoang dã.

Dữ liệu *in vitro* có xu hướng cho thấy việc tiếp tục sử dụng lamivudine trong một phác đồ điều trị kháng retrovirus mặc dù sự phát triển của M184V có thể cung cấp các hoạt động chống retrovirus còn sót lại (có thể thông qua việc điều trị virus). Sự liên quan đến lâm sàng của những phát hiện này không được xác định.

Đề kháng chéo do đột biến M184V bị giới hạn trong nhóm các chất ức chế nucleoside/nucleotide của các thuốc kháng retrovirus. M184V mang đầy đủ tính kháng chéo chống lại emtricitabine. Zidovudine và stavudine duy trì các hoạt động kháng retrovirus chống lại HIV-1 kháng lamivudine. Abacavir duy trì các hoạt động kháng retrovirus chống lại chủng HIV-1 kháng lamivudine chỉ có đột biến M184V. Đột biến M184V cho thấy giảm < 4 lần độ nhạy cảm với didanosine; ý nghĩa lâm sàng của điều này không được biết.

Đột biến K65R được phát sinh trong *in vitro* khi HIV-1 được nuôi cấy với sự có mặt của nồng độ tenofovir ngày càng tăng. Nó cũng có thể xuất hiện *in vivo* sau khi thất bại về virus học của một phác đồ điều trị bao gồm tenofovir. K65R làm giảm nhạy cảm tenofovir *in vitro* khoảng 2 lần, và có liên quan đến việc thiếu đáp ứng với các phác đồ có chứa tenofovir.

Các nghiên cứu lâm sàng ở các bệnh nhân đã từng điều trị đánh giá hoạt động chống HIV của tenofovir chống lại các chủng HIV-1 với các đột biến tương tự thymidine (TAMs), mà không chọn lọc lên tenofovir. Những bệnh nhân HIV biểu hiện 3 hoặc nhiều TAM bao gồm cả đột biến M41L hoặc L210W cho thấy giảm đáp ứng với tenofovir.

Hiệu quả lâm sàng

Khi tenofovir disoproxil fumarate và lamivudine kết hợp với efavirenz ở những bệnh nhân chưa từng điều trị HIV-1, tỷ lệ bệnh nhân (ITT) với HIV-RNA <50 bản sao/ml là 76,3% và 67,8% ở 48 và 144 tuần

Không có nghiên cứu cụ thể với fumarate tenofovir disoproxil kết hợp lamivudine và dolutegravir đã được tiến hành ở thanh thiếu niên.

Dolutegravir

Cơ chế tác dụng

Dolutegravir ức chế integrase HIV bằng cách liên kết với vị trí hoạt động integrase và ngăn chặn bước chuyển của việc tích hợp Deoxyribonucleic acid retrovirus (DNA). Đây là điều cần thiết cho chu kỳ sao chép HIV.

Ảnh hưởng dược lực học

Hoạt tính kháng virus trong nuôi cấy tế bào

IC₅₀ của dolutegravir trong các chủng phòng thí nghiệm khác nhau sử dụng PBMC là 0,5 nM, và khi sử dụng các tế bào MT-4, nó dao động từ 0,7-2 nM. Các IC₅₀ tương tự được thấy ở những phân lập lâm sàng mà không có sự khác biệt lớn giữa các phân nhóm; trong một bảng gồm 24 phân lập HIV-1 của các nhóm A, B, C, D, E, F và G và nhóm O thì giá trị IC₅₀ trung bình là 0,2 nM (khoảng 0,02-2,14). IC₅₀ có ý nghĩa đối với 3 dòng phân lập HIV-2 là 0,18 nM (khoảng 0,09-0,61).

Hoạt tính kháng virus kết hợp với các thuốc kháng virus khác

NK2

Không thấy tác dụng đối kháng *in vitro* được quan sát với dolutegravir và các thuốc kháng retrovirus khác: stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc và raltegravir. Ngoài ra, không có tác dụng đối kháng đối với dolutegravir và adefovir, và ribavirin không có tác dụng rõ ràng đối với hoạt động của dolutegravir.

Ảnh hưởng lên huyết thanh người

Trong 100% huyết thanh người, sự thay đổi nồng độ protein trung bình là 75 lần, dẫn đến protein điều chỉnh IC₉₀ là 0,064 ug / mL.

Đề kháng

Đề kháng *in vitro*

Sự nuôi cấy phân lập được sử dụng để nghiên cứu sự đề kháng tiến triển *in vitro*. Khi sử dụng chủng phòng thí nghiệm HIV-1 IIIB trong suốt hơn 112 ngày, các đột biến xuất hiện chậm, với sự thay thế ở các vị trí S153Y và F, dẫn đến sự thay đổi độ nhạy tối đa là 4 (khoảng 2-4). Những đột biến này không được thấy ở những bệnh nhân điều trị với dolutegravir trong các nghiên cứu lâm sàng. Sử dụng chủng NL432, đột biến E92Q (FC 3) và G193E (cũng FC 3) đã được thấy. Đột biến E92Q đã được thấy ở những bệnh nhân có tiền sử kháng raltegravir đã được điều trị bằng dolutegravir (liệt kê dưới dạng đột biến thứ phát của dolutegravir).

Trong các thử nghiệm khác bằng cách sử dụng các phân lập lâm sàng của phân nhóm B, đột biến R263K đã được thấy trong cả năm chủng (sau 20 tuần và trở đi). Trong phân nhóm C (n = 2) và A/G (n = 2) phân lập sự thay thế integrase R263K đã được thấy trong một phân lập, và G118R trong hai phân lập. R263K được báo cáo từ hai bệnh nhân đã từng ART, bệnh nhân chưa từng INI với phân nhóm B và C trong chương trình lâm sàng, nhưng không có ảnh hưởng đến tính nhạy cảm của dolutegravir *in vitro*. G118R làm giảm tính nhạy cảm của dolutegravir trong các đột biến trực tiếp (FC 10) nhưng không thấy ở những bệnh nhân dùng dolutegravir trong chương trình Pha III.

Các đột biến nguyên phát raltegravir/elvitegravir (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q và T66I) không ảnh hưởng đến tính nhạy cảm *in vitro* của dolutegravir khi đột biến đơn. Khi các đột biến được liệt kê dưới dạng các đột biến liên quan đến ức chế integrase thứ phát (đối với raltegravir/elvitegravir) được bổ sung vào những đột biến cơ bản này trong các thí nghiệm với đột biến tại chỗ, sự nhạy cảm của dolutegravir vẫn không thay đổi (FC <2 so với virus hoang dã), ngoại trừ trường hợp đột biến Q148, khi FC là 5-10 hoặc cao hơn được nhìn thấy với sự kết hợp của một số đột biến thứ cấp nhất định. Hiệu quả của các đột biến Q148 (H/R/K) cũng đã được xác minh trong các thí nghiệm với các đột biến trực tiếp. Trong giai đoạn nuôi cấy phân lập với chủng NL432, bắt đầu với các đột biến trực tiếp vùng có chứa N155H hoặc E92Q, không thấy có sự đề kháng (FC không thay đổi khoảng 1). Ngược lại, bắt đầu với đột biến chứa đột biến Q148H (FC 1), một loạt các đột biến thứ phát đã được nhìn thấy với sự gia tăng kết quả của FC với các giá trị > 10.

Một giá trị cắt giảm hình thái lâm sàng có liên quan (FC với virus hoang dại) chưa được xác định; đề kháng kiểu gen là một kết quả tốt hơn được dự báo.

705 đề kháng raltegravir phân lập từ bệnh nhân đã từng điều trị raltegravir được phân tích tính nhạy cảm với dolutegravir. Dolutegravir có ít hơn hoặc bằng 10 FC so với 94% trong số 705 chủng lâm sàng.

Đề kháng *in vivo*

Ở những bệnh nhân không được điều trị trước đó được sử dụng dolutegravir + 2 NRTI ở Pha IIb và Pha III, không thấy sự kháng thuốc đối với nhóm integrase, hoặc đối với nhóm NRTI (n = 1118 theo dõi 48-96 tuần).

Handwritten signature

Ở những bệnh nhân điều trị thất bại trước đây, nhưng chưa từng điều trị với nhóm integrase (nghiên cứu SAILING), sự thay thế các thuốc ức chế integrase được quan sát ở 4/354 bệnh nhân (theo dõi 48 tuần) được điều trị với dolutegravir, kết hợp với một điều tra viên lựa chọn phác đồ nền (BR). Trong bốn đối tượng này, hai đối tượng có sự thay thế integrase R263K duy nhất, với FC tối đa là 1,93, một đối tượng đã thay thế integrase V151V/I polymorphic, với FC tối đa là 0,92 và một đối tượng đã có các đột biến integrase từ trước và được cho là đã từng điều trị với integrase hoặc bị nhiễm virus kháng integrase do truyền nhiễm. Sự đột biến R263K cũng được thấy *in vitro* (xem ở trên).

Với sự hiện diện của kháng integrase (nghiên cứu VIKING-3), các đột biến sau đây đã được thấy ở 32 bệnh nhân theo đề cương định nghĩa thất bại về mặt virus học (PDVF) thông qua tuần 24 và với các kiểu gen kết hợp (tất cả đều được điều trị với dolutegravir 50 mg hai lần mỗi ngày + các tác nhân nền tối ưu): L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), và N155H (n = 1) và E157E/Q (n = 1). Đề kháng integrase điển hình trong điều trị thường xuất hiện ở bệnh nhân có tiền sử đột biến Q148 (ban đầu hoặc tiền sử). Năm đối tượng khác đã trải qua PDVF giữa tuần 24 và 48, và 2 trong số 5 đối tượng có đột biến trong điều trị. Đột biến hoặc hỗn hợp đột biến trong điều trị được quan sát là L74I (n = 1), N155H (n = 2).

Nghiên cứu VIKING-4 đã kiểm tra dolutegravir (cộng với phương pháp điều trị nền tối ưu) ở những bệnh nhân có đề kháng gen thứ cấp đối với INIs sàng lọc ở 30 đối tượng. Các đột biến trong điều trị quan sát thấy phù hợp với những đột biến trong nghiên cứu VIKING-3.

Ảnh hưởng trên điện tâm đồ

Không thấy hiệu quả liên quan ở khoảng QTc, với liều vượt quá liều lâm sàng khoảng ba lần.

An toàn và hiệu quả lâm sàng

Những bệnh nhân không được điều trị trước đây

Hiệu quả của dolutegravir ở những bệnh nhân nhiễm HIV chưa được điều trị dựa trên các phân tích dữ liệu 96 tuần từ hai thử nghiệm ngẫu nhiên, quốc tế, mù đôi, thử nghiệm có kiểm soát chủ động, SPRING-2 (ING113086) và SINGLE (ING114467). Điều này được hỗ trợ bởi dữ liệu 96 tuần từ một nghiên cứu mở FLAMINGO (ING114915) và các nghiên cứu ngẫu nhiên được mở rộng và các dữ liệu bổ sung từ giai đoạn mở nhãn SINGLE đến 144 tuần.

Trong SPRING-2, 822 người lớn được chọn ngẫu nhiên và nhận ít nhất một liều dolutegravir 50 mg một lần mỗi ngày hoặc raltegravir 400 mg mỗi ngày hai lần, cả hai dùng ABC/3TC hoặc TDF/FTC. Ở thời điểm ban đầu, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 36 năm, 14% là nữ, 15% không phải là da trắng, 11% bị viêm gan B và/hoặc C và 2% là CDC nhóm C, những đặc điểm này tương tự nhau giữa các nhóm điều trị.

Trong SINGLE, 833 đối tượng được chọn ngẫu nhiên và nhận ít nhất một liều dolutegravir 50 mg một lần mỗi ngày với abacavir-lamivudine liều cố định (DTG + ABC/3TC) hoặc efavirenz/tenofovir/emtricitabine liều cố định (EFV/TDF/FTC). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 35 tuổi, 16% là nữ, 32% không phải là da trắng, 7% bị viêm gan C và 4% là CDC nhóm C, những đặc điểm này tương tự nhau giữa các nhóm điều trị.

Điểm cuối hiệu quả và các kết quả 48 tuần khác (bao gồm các kết quả của các biến số cơ bản quan trọng) cho SPRING-2 và SINGLE được thể hiện trong Bảng.

Đáp ứng trong SPRING-2 và SINGLE ở 48 tuần (Thuật toán Snapshot, <50 bản sao/mL)

	SPRING-2	SINGLE
--	----------	--------

NW2

	Dolutegravir 50 mg một lần mỗi ngày + 2 NRTI N=411	RAL 400 mg hai lần mỗi ngày + 2 NRTI N=411	Dolutegravir 50 mg + ABC/3TC một lần mỗi ngày N=414	EFV/TDF/FTC một lần mỗi ngày N=419
HIV-1 RNA <50 bản sao/mL	88%	85%	88%	81%
Sự khác biệt điều trị*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)		7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Không đáp ứng virus học†	5%	8%	5%	6%
HIV-1 RNA <50 bản sao/mL bởi các biến số ban đầu				
Tải lượng virus ban đầu (cps/mL)				
≤100,000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ ban đầu (tế bào/ mm³)				
<200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 to <350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI xương sống				
ABC/3TC	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	N/A	N/A
Giới tính				
Nam	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Nữ	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Chủng tộc				
Da Trắng	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Phi-Mỹ / Châu Phi Khác	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Tuổi (năm)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)

Handwritten signature

≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Trung bình thay đổi CD4 so với ban đầu	230	230	246‡	187‡

* Được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng cơ sở.

† Bao gồm những đối tượng đã thay đổi BR sang nhóm mới hoặc đã thay đổi BR không được phép trên đề cương hoặc do thiếu hiệu quả trước Tuần 48 (chỉ cho SPRING-2), những người ngừng sử dụng trước 48 tuần vì thiếu hoặc mất hiệu quả và những người ≥50 bản sao trong 48 tuần cửa sổ.

‡ Được điều chỉnh sự khác biệt trung bình điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$)

Ở tuần 48, dolutegravir không thua kém hơn raltegravir trong nghiên cứu SPRING-2, và trong nghiên cứu SINGLE dolutegravir + ABC/3TC tốt hơn efavirenz/TDF/FTC ($p = 0.003$), bảng ở trên. Trong SINGLE, thời gian trung bình để ức chế virus là ngắn hơn ở bệnh nhân được điều trị bằng dolutegravir (28 và 84 ngày, ($p < 0.0001$, phân tích được xác định trước và điều chỉnh cho đa dạng).

Vào tuần 96, kết quả phù hợp với những người thấy ở tuần 48. Trong SPRING-2, dolutegravir vẫn không thua kém hơn raltegravir (ức chế virus trong 80% so với 76% bệnh nhân) và với sự thay đổi trung bình CD4 tương ứng là 276 so với 264 tế bào/mm³. Trong SINGLE, dolutegravir + ABC/3TC vẫn còn cao hơn EFV/TDF/FTC (giảm 80% so với 72%, điều trị khác biệt 8,0% (2,3, 13,8), $p = 0,006$ và với thay đổi có ý nghĩa về CD4 là 325 so với 281 tế bào/mm³. Ở tuần 144 trong pha nhãn mở của SINGLE, sự ức chế virus đã được duy trì, nhóm dolutegravir + ABC/3TC (71%) cao hơn nhóm EFV/TDF/FTC (63%), sự khác biệt điều trị là 8,3% (2,0, 14,6).

Trong FLAMINGO (ING114915), một nghiên cứu nhãn-mở, ngẫu nhiên và kiểm soát chủ động, có 484 người trưởng thành chưa từng được điều trị ARV nhận được một liều dolutegravir 50 mg một lần mỗi ngày ($n = 242$) hoặc darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 mg/100 mg một lần mỗi ngày ($n = 242$), cả hai đều dùng với ABC/3TC hoặc TDF/FTC. Ở thời điểm ban đầu, độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 34 tuổi, 15% là nữ, 28% không phải da trắng, 10% bị viêm gan B và/hoặc C, và 3% là CDC nhóm C; những đặc điểm này tương tự nhau giữa các nhóm điều trị. Ức chế virus (RNA HIV-1 < 50 bản sao/mL) ở nhóm dùng dolutegravir (90%) cao hơn nhóm DRV/r (83%) trong 48 tuần. Sự khác biệt được điều chỉnh theo tỷ lệ và 95% CI là 7,1% (0,9, 13,2), $p = 0,025$. Ở 96 tuần, ức chế virus trong nhóm dolutegravir (80%) cao hơn nhóm DRV/r (68%), (khác biệt điều trị được điều chỉnh [DTG-(DRV + RTV)]: 12,4%, 95% CI: [4,7, 20,2].

Điều trị kháng thuốc xuất hiện ở bệnh nhân không điều trị trước đó thất bại điều trị

Thông qua 96 tuần ở SPRING-2 và FLAMINGO và 144 tuần trong SINGLE, không có trường hợp điều trị nào đề kháng xuất hiện đối với nhóm integrase hoặc NRTI đã được nhìn thấy trong các nhóm chứa dolutegravir. So sánh giữa các nhóm, sự thiếu điều trị đề kháng xuất hiện cũng là trường hợp đối với các bệnh nhân điều trị bằng darunavir/r ở FLAMINGO. Trong SPRING-2, bốn bệnh nhân ở nhóm RAL thất bại với các đột biến chính với NRTI và một trong số đó có đột biến raltegravir; ở SINGLE, sáu bệnh nhân trong nhóm EFV/TDF/FTC thất bại với các đột biến liên quan đến kháng NNRTI và một người đã xuất hiện đột biến chính với NRTI.

Bệnh nhân thất bại điều trị trước đó, nhưng không tiếp xúc với nhóm integrase

NVA2

Trong nghiên cứu đa trung tâm quốc tế, mù đôi SAILING (ING111762), 719 nhiễm HIV-1, những bệnh nhân đã được điều trị ARV (ARV) được chọn ngẫu nhiên và nhận được dolutegravir 50 mg x 1 lần/ngày hoặc raltegravir 400 mg x 2 lần/ngày với điều tra viên lựa chọn phác đồ nền (bao gồm ít nhất một tác nhân hoạt động đầy đủ). Vào lúc ban đầu, tuổi trung bình của bệnh nhân là 43 tuổi, 32% là nữ, 50% không phải người da trắng, 16% đồng nhiễm viêm gan B và/hoặc C, và 46% là CDC nhóm C. Tất cả bệnh nhân có ít nhất hai loại ART kháng thuốc, và 49% đối tượng có ít nhất 3 loại ART kháng thuốc ở giai đoạn đầu.

Kết quả tuần 48 (bao gồm các kết quả của các biến số cơ bản quan trọng) cho SAILING được thể hiện trong Bảng.

Đáp ứng trong SAILING ở 48 tuần (Thuật toán Snapshot, <50 bản sao/mL)

	Dolutegravir 50 mg một lần mỗi ngày + BR N=354§	RAL 400 mg hai lần một ngày + BR N=361§
HIV-1 RNA <50 bản sao/mL	71%	64%
Sự khác biệt điều trị được điều chỉnh†	7.4% (95% CI: 0.7%, 14.2%)	
Không đáp ứng virus học	20%	28%
HIV-1 RNA <50 bản sao/mL bằng các biến số ban đầu		
Tải lượng virus ban đầu (bản sao/mL)		
≤50,000 bản sao/mL	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50,000 bản sao/mL	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ ban đầu (tế bào/ mm³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 to <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 to <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Phác đồ nền		
Điểm nhạy cảm kiểu gen * <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Điểm nhạy cảm kiểu gen * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Sử dụng của DRV trong phác đồ nền		
Không sử dụng DRV	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Sử dụng DRV với đột biến PI chính	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Sử dụng DRV mà không có đột biến PI chính	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Giới		

MA2

Nam	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Nữ	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Chủng tộc		
Trắng	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Mỹ Phi / Châu Phi / Khác	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Tuổi (năm)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
HIV phân nhóm		
Clade B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Clade C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Khác†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Tăng trung bình tế bào T CD4+ (tế bào/mm ³)	162	153
‡ Được điều chỉnh cho các yếu tố phân tầng cơ sở. § 4 đối tượng đã được loại trừ khỏi phân tích hiệu quả do tính toán vẹn dữ liệu tại một điểm nghiên cứu * Điểm nhạy cảm kiểu gen (GSS) được định nghĩa là tổng số ARTs trong BR mà một đối tượng được phân lập virus cho thấy tính nhạy cảm ở mức ban đầu dựa trên các xét nghiệm đề kháng kiểu gen. † Các clades khác bao gồm: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), tất cả khác <10.		

Trong nghiên cứu SAILING, sự ức chế virus (HIV-1 RNA <50 bản sao/mL) ở nhóm dolutegravir (71%) cao hơn về mặt thống kê so với nhóm raltegravir (64%), ở tuần 48 (p = 0.03).

Theo thống kê, đối tượng điều trị thất bại với đề kháng integrase trong điều trị với dolutegravir (4/354, 1%) ít hơn so với raltegravir (17/361, 5%) (p = 0.003).

Trẻ em

Trong nghiên cứu Pha I/II 48 tuần đa trung tâm, nhãn-mở (P1093/ING112578), các thông số được động học, tính an toàn, khả năng dung nạp và hiệu quả của viên nén dolutegravir sẽ được đánh giá theo phác đồ phối hợp ở thanh thiếu niên nhiễm HIV-1.

Tại 24 tuần, 16/23 (70%) thanh thiếu niên (12 đến dưới 18 tuổi) điều trị bằng viên nén dolutegravir một lần mỗi ngày (35 mg n = 4, 50 mg n = 19) cộng với OBR đạt được tải lượng virus <50 bản sao/mL. Bốn đối tượng có thất bại về virus học, không ai trong số đó có kháng INI vào thời điểm thất bại về virus học.

N/A2

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Lamivudine

Hấp thu và sinh khả dụng

Lamivudine được hấp thu nhanh sau khi uống. Sinh khả dụng là từ 80 đến 85%. Sau khi dùng một liều duy nhất một viên nén efavirenz/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 600 mg/300 mg/300 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh, giá trị trung bình ($\pm$ SD) $C_{\max}$ lamivudine là 2483 ($\pm$ 706) ng/ml và AUC là 13457 ($\pm$ 3717) ng.h/ml và $t_{\max}$ là 1,92 ($\pm$ 0,93) giờ.

Sử dụng đồng thời lamivudine với thực phẩm làm chậm trễ $t_{\max}$ và $C_{\max}$ thấp hơn (giảm 47%). Tuy nhiên, mức độ (dựa trên AUC) của lamivudine hấp thụ không bị ảnh hưởng.

Phân bố

Các nghiên cứu tiêm tĩnh mạch với lamivudine cho thấy thể tích phân bố là 1,3 l/kg. Lamivudine biểu hiện được động học tuyến tính trong phạm vi liều điều trị và hiển thị liên kết với albumins protein huyết tương bị giới hạn (albumin huyết thanh $<36\%$ *in vitro*).

Chuyển hóa

Chuyển hóa lamivudine là một con đường chuyển hóa nhỏ. Lamivudine được thải trừ chủ yếu ở dạng không thay đổi do bài tiết qua thận. Khả năng tương tác thuốc chuyển hóa với lamivudine thấp do sự chuyển hóa gan ở mức độ thấp (5-10%) và sự liên kết protein huyết tương thấp.

Thải trừ

Thời gian bán thải của lamivudine trong 5 đến 7 giờ. Thời gian bán thải của lamivudine triphosphate nội bào được ước tính khoảng 22 giờ. Độ thanh thải hệ thống trung bình của lamivudine là khoảng 0,32 l/h/kg, với độ thanh thải thận chủ yếu ($>70\%$), bao gồm sự bài tiết ống thận qua hệ thống vận chuyển cation hữu cơ.

Dân số đặc biệt

Suy thận: Nghiên cứu ở bệnh nhân suy thận cho thấy rằng việc thải trừ lamivudine bị ảnh hưởng bởi rối loạn chức năng thận. Giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine ≤ 50 ml/phút.

Tenofovir disoproxil fumarate

Tenofovir disoproxil fumarate là một tiền thuốc ester hòa tan trong nước, được chuyển đổi nhanh chóng trong cơ thể thành tenofovir và formaldehyde. Tenofovir được chuyển hóa nội bào thành tenofovir monophosphate và thành phần hoạt tính, tenofovir diphosphate.

Hấp thu

Sau khi uống tenofovir disoproxil fumarate, tenofovir disoproxil fumarate được hấp thu nhanh chóng và chuyển sang tenofovir. Sinh khả dụng của tenofovir từ tenofovir disoproxil fumarate ở bệnh nhân ở trạng thái đói khoảng 25%. Việc sử dụng tenofovir disoproxil fumarate với một bữa ăn chất béo cao làm tăng sinh khả dụng bằng đường uống, với sự gia tăng AUC tenofovir khoảng 40% và $C_{\max}$ khoảng 14%.

Sau khi dùng một liều duy nhất một viên nén efavirenz/lamivudine/tenofovir disoproxil fumarate 600 mg/300 mg/300 mg ở người tình nguyện khỏe mạnh, giá trị trung bình ($\pm$ SD) $C_{\max}$ tenofovir là 277 ($\pm$ 79) ng/ml và AUC là 2358 ($\pm$ 627) ng.h/ml. Giá trị $t_{\max}$ trung bình ($\pm$ SD) là 1,17 ($\pm$ 0,57) giờ.

Phân bố

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thể tích phân bố ở trạng thái ổn định của tenofovir ước tính xấp xỉ 800 ml/kg. Sự liên kết protein *in vitro* của tenofovir trong huyết tương hoặc huyết thanh thấp hơn tương ứng 0,7 và 7,2%, trên khoảng nồng độ tenofovir từ 0,01 đến 25 µg/ml.

Thải trừ

Tenofovir được thải trừ chủ yếu bởi thận, cả bằng lọc và hệ thống vận chuyển ống thận với khoảng 70-80% liều được thải trừ dạng không thay đổi trong nước tiểu sau khi tiêm tĩnh mạch. Tổng độ thanh thải ước tính xấp xỉ 230 ml/h/kg (khoảng 300 ml/phút). Độ thanh thải thận được ước tính xấp xỉ 160 ml/h/kg (khoảng 210 ml/phút), vượt quá tốc độ lọc cầu thận. Điều này cho thấy hoạt động bài tiết trong ống thận là một phần quan trọng trong việc loại bỏ tenofovir. Sau khi uống, thời gian bán thải cuối của tenofovir khoảng từ 12 đến 18 giờ.

Các nghiên cứu đã thiết lập con đường bài tiết qua ống thận của tenofovir vào dòng tế bào ống thận gần bằng các chất vận chuyển anion hữu cơ (hOAT) 1 và 3 và dòng thải vào nước tiểu bằng protein đa kháng thuốc 4 (MRP 4). Các nghiên cứu *in vitro* đã xác định rằng không phải tenofovir disoproxil fumarate hay tenofovir là cơ chất của các enzym CYP450.

Tuổi và giới tính

Dữ liệu giới hạn về dược động học của tenofovir ở phụ nữ cho thấy không có ảnh hưởng lớn về giới. Nồng độ của tenofovir ở bệnh nhân vị thành niên uống liều hàng ngày của tenofovir 300 mg tương tự như ở người lớn dùng liều tenofovir 300 mg mỗi ngày một lần. Các nghiên cứu về dược động học đã không được thực hiện ở trẻ em hoặc ở người cao tuổi (trên 65 tuổi). Dược động học đã không được nghiên cứu cụ thể ở các nhóm dân tộc khác nhau.

Suy thận

Các thông số dược động học của tenofovir được xác định sau khi dùng một liều duy nhất của tenofovir disoproxil fumarate 300 mg ở 40 bệnh nhân không nhiễm HIV, không HBV với mức độ suy thận khác nhau được xác định theo độ thanh thải creatinine ban đầu (CrCl) (chức năng thận bình thường khi CrCl > 80 ml/phút, nhẹ với CrCl = 50-79 ml/phút, trung bình với CrCl = 30-49 ml/phút và nghiêm trọng với CrCl = 10-29 ml/phút). So với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nồng độ tenofovir trung bình (% CV) tăng từ 2.185 (12%) ng/h/ml đối với CrCl > 80 ml/phút, tương ứng 3.064 (30%) ng.h/ml, 6.009 (42%) ng.h/ml và 15.985 (45%) ng.h/ml ở bệnh nhân suy thận nhẹ, trung bình và nặng. Các khuyến cáo về liều ở bệnh nhân suy thận, với khoảng cách tăng liều, dự đoán sẽ làm nồng độ đỉnh trong huyết tương cao hơn và nồng độ C_{min} thấp hơn ở bệnh nhân bị suy thận so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Các kết quả lâm sàng của việc này không được biết.

Ở những bệnh nhân có bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD) (CrCl <10 ml/phút) cần chạy thận nhân tạo, nồng độ tenofovir tăng đáng kể trong 48 giờ đạt mức C_{max} trung bình là 1.032 ng/ml và trung bình AUC_{0-48h} là 42.857 ng.h/ml. Khuyến cáo rằng khoảng liều lượng cho tenofovir disoproxil fumarate 300 mg được điều chỉnh ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <50 ml/phút hoặc ở những bệnh nhân ESRD và cần chạy thận.

Dược động học của tenofovir ở những bệnh nhân không thăm phân máu với độ thanh thải creatinin <10 ml/phút và ở những bệnh nhân bị ESRD điều trị bằng thăm phân phúc mạc hoặc các hình thức lọc máu khác chưa được nghiên cứu.

Suy gan

Một liều duy nhất 300 mg của tenofovir disoproxil fumarate được dùng cho những bệnh nhân không nhiễm HIV, không HBV với mức độ suy gan khác nhau được xác định theo phân loại Child-Pugh-Turcotte (CPT). Các thông số dược động học của tenofovir không thay đổi đáng

NAZ

kể ở những bệnh nhân bị suy gan, cho thấy không cần điều chỉnh liều ở những bệnh nhân này. Tốc độ trung bình (% CV) $C_{\max}$ và $AUC_{0-\infty}$ tenofovir là 223 (34,8%) ng/ml và 2.050 (50,8%) ng.h/ml, ở những người bình thường so với 289 (46,0%) ng/ml và 2,31 (43,5%) ng.h/ml ở những bệnh nhân suy gan trung bình, và 305 (24,8%) ng/ml và 2,740 (44,0%) ng.h/ml ở những bệnh nhân suy gan nặng.

Dược động học nội bào

Tenofovir diphosphate có chu kỳ bán thải nội bào 10 giờ sau khi hoạt hóa và 50 giờ trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMCs).

Dolutegravir

Dược động học dolutegravir tương tự nhau giữa các đối tượng khỏe mạnh và nhiễm HIV. Sự biến đổi PK của dolutegravir là từ thấp đến trung bình. Trong nghiên cứu Pha I ở những người khỏe mạnh, CVb giữa các đối tượng với AUC và $C_{\max}$ dao động từ ~ 20 đến 40% và C_r từ 30 đến 65% trong các nghiên cứu. Sự biến đổi PK của dolutegravir giữa các đối tượng nhiễm HIV cao hơn so với những người khỏe mạnh. Sự biến thiên bên trong đối tượng (CV%) thấp hơn sự biến thiên giữa các đối tượng.

Hấp thu

Dolutegravir được hấp thu nhanh sau khi uống, với $T_{\max}$ trung bình sau 2-3 giờ sau khi dùng thuốc cho dạng viên.

Thực phẩm làm tăng mức độ và làm chậm lại tốc độ hấp thu của dolutegravir. Sinh khả dụng của dolutegravir phụ thuộc vào thành phần bữa ăn: bữa ăn có chất béo thấp, vừa và chất béo cao tương ứng làm tăng $AUC_{0-\infty}$ của dolutegravir là 33%, 41% và 66%, tăng $C_{\max}$ 46%, 52% và 67%, kéo dài $T_{\max}$ đến 3, 4, và 5 giờ từ 2 giờ trong điều kiện đói. Sự gia tăng này có thể có liên quan đến lâm sàng với sự có mặt của một số thuốc kháng integrase. Do đó, dolutegravir được khuyến cáo dùng cùng với thức ăn của bệnh nhân nhiễm HIV với kháng integrase.

Sinh khả dụng tuyệt đối của dolutegravir chưa được thiết lập.

Phân bố

Dolutegravir có tỷ lệ liên kết cao (> 99%) đối với protein huyết tương dựa trên dữ liệu *in vitro*. Thể tích phân bố là 17 L đến 20 L ở bệnh nhân nhiễm HIV, dựa trên phân tích dược động học dân số. Liên kết dolutegravir với protein huyết tương không phụ thuộc vào nồng độ của dolutegravir. Tổng tỷ lệ nồng độ có đánh dấu phóng xạ trong máu và huyết tương liên quan đến thuốc trung bình từ 0,441 đến 0,535, cho thấy mối liên quan tối thiểu của hoạt tính phóng xạ với các thành phần tế bào máu. Phần không liên kết của dolutegravir trong huyết tương tăng lên ở mức albumin huyết thanh thấp (<35 g/L) trong những bệnh nhân suy gan trung bình.

Dolutegravir có trong dịch não tủy (CSF). Trong 13 đối tượng chưa từng điều trị trên phác đồ ổn định dolutegravir cộng abacavir/lamivudine, nồng độ dolutegravir trong CSF trung bình là 18 ng/mL (tương đương với nồng độ không liên kết trong huyết tương và trên IC_{50}).

Dolutegravir có mặt trong hệ thống sinh dục nữ và nam. AUC trong dịch cổ tử cung, mô cổ tử cung và mô âm đạo là 6-10% so với ở huyết tương ở trạng thái ổn định. AUC trong tinh dịch là 7% và 17% ở mô trực tràng so với ở huyết tương ở trạng thái ổn định.

Chuyển hóa

Dolutegravir chủ yếu được chuyển hóa thông qua glucuronid hóa thông qua UGT1A1 với một phần nhỏ CYP3A. Dolutegravir là hợp chất tuần hoàn chủ yếu trong huyết tương; Thái trừ dạng không thay đổi ở thận là thấp (<1% liều). 53% của tổng liều uống được thải trừ dạng

Handwritten signature

không thay đổi trong phân. Không được biết liệu tất cả hoặc một phần là do không hấp thụ hoặc bài tiết mật của glucuronid liên hợp, có thể bị phân hủy hợp chất dạng không đổi trong lòng ruột. 32% tổng liều uống được bài tiết qua nước tiểu, đại diện bởi ether glucuronide của dolutegravir (18,9% tổng liều), chất chuyển hóa N-dealkyl hóa (3,6% tổng liều) và một chất chuyển hóa được hình thành bởi quá trình oxy hóa ở benzylic carbon (3,0% tổng liều).

Tương tác thuốc

In vitro, dolutegravir không có sự ức chế trực tiếp hoặc ức chế yếu ($IC_{50} > 50 \mu M$) của các enzyme cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridin diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 hoặc UGT2B7, hoặc kênh vận chuyển Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 hoặc MRP4. *In vitro*, dolutegravir không bao gồm CYP1A2, CYP2B6 hoặc CYP3A4. Dựa vào dữ liệu này, dolutegravir không được dự đoán sẽ ảnh hưởng đến dược động học của các sản phẩm được phẩm là cơ chất của các enzyme hoặc chất vận chuyển chính.

In vitro, dolutegravir không là cơ chất của OATP 1B1, OATP 1B3 hoặc OCT 1.

Thải trừ

Dolutegravir có thời gian bán hủy cuối cùng là ~ 14 giờ. Độ thanh thải đường uống (CL/F) xấp xỉ 1L/h ở bệnh nhân nhiễm HIV dựa trên phân tích dược động học dân số.

Tuyến tính/không tuyến tính

Sự tuyến tính của dược động học dolutegravir phụ thuộc vào liều lượng và công thức. Sau khi uống thuốc dạng viên nén, nhìn chung, dolutegravir cho thấy dược động học phi tuyến tính với liều mới mức tăng liều ít hơn theo nồng độ trong huyết tương từ 2 đến 100 mg; tuy nhiên sự gia tăng nồng độ dolutegravir xuất hiện theo tỉ lệ liều từ 25 mg đến 50 mg cho dạng viên. Với 50 mg hai lần mỗi ngày, nồng độ trong 24 giờ đã xấp xỉ gấp đôi so với 50 mg một lần mỗi ngày.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, những người nhiễm HIV-1 được điều trị bằng đơn trị liệu dolutegravir (ING11521) đã chứng minh hoạt tính kháng virus nhanh và phụ thuộc liều, với sự suy giảm trung bình RNA HIV-1 là 2,5 $\log_{10}$ vào ngày 11 cho liều 50 mg. Đáp ứng kháng virus này được duy trì trong 3 đến 4 ngày sau khi dùng liều cuối cùng ở nhóm 50 mg.

Mô hình PK/PD sử dụng dữ liệu tổng hợp từ các nghiên cứu lâm sàng ở những bệnh nhân đề kháng integrase cho thấy việc tăng liều từ 50 mg mỗi ngày đến 100 mg mỗi ngày 2 lần có thể làm tăng hiệu quả của dolutegravir ở những bệnh nhân có kháng integrase và các phương pháp điều trị hạn chế do đa kháng tiến triển. Tỷ lệ người đáp ứng (RNA HIV-1 < 50 bản sao/mL) ở tuần 24 dự đoán sẽ tăng khoảng 4-18% ở các đối tượng với Q148 + ≥ 2 đột biến thứ cấp từ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Mặc dù các kết quả mô phỏng đã không được khẳng định trong các thử nghiệm lâm sàng, liều cao này có thể được xem xét khi có các đột biến thứ cấp Q148 + ≥ 2 từ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I ở những bệnh nhân có các lựa chọn điều trị hạn chế tổng thể do đa kháng tiến triển. Không có dữ liệu lâm sàng về độ an toàn hoặc hiệu quả của liều 100 mg hai lần mỗi ngày. Điều trị đồng thời với atazanavir làm tăng nồng độ của dolutegravir một cách rõ ràng, và không nên kết hợp với liều cao này, vì sự an toàn với nồng độ dolutegravir đã không được thiết lập.

Dân số bệnh nhân đặc biệt

Trẻ em

MA2

Dược động học của dolutegravir trong 10 thanh thiếu niên đã từng điều trị kháng HIV-1 (12 đến <18 tuổi) cho thấy liều dolutegravir 50 mg một lần uống mỗi ngày đã cho kết quả nồng độ dolutegravir tương đương với ở người lớn đã dùng dolutegravir 50 mg uống một lần mỗi ngày.

Người cao tuổi

Phân tích dược động học của dolutegravir ở người lớn nhiễm HIV-1 cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến tuổi lên nồng độ của dolutegravir. Dữ liệu dược động học cho dolutegravir ở các đối tượng > 65 tuổi là giới hạn.

Suy thận

Sự thải trừ chất hoạt tính dạng không thay đổi là một con đường nhỏ để loại bỏ dolutegravir. Một nghiên cứu về dược động học của dolutegravir được thực hiện ở những bệnh nhân suy thận nặng (CLcr <30 mL/phút) và phù hợp với các đối tượng khỏe mạnh. Nồng độ dolutegravir đã giảm khoảng 40% ở những bệnh nhân suy thận nặng. Cơ chế giảm là không rõ. Không cần thiết điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận. Dolutegravir chưa được nghiên cứu ở bệnh nhân lọc máu.

Suy gan

Dolutegravir chủ yếu được chuyển hóa và loại bỏ bởi gan. Một liều duy nhất 50 mg dolutegravir đã được dùng cho 8 đối tượng bị suy gan trung bình (Child-Pugh nhóm B) và 8 người lớn khỏe mạnh. Trong khi nồng độ của dolutegravir trong huyết tương tương tự nhau, tăng 1,5 đến 2 lần nồng độ dolutegravir được quan sát ở những bệnh nhân suy gan trung bình so với nhóm chứng khỏe mạnh. Không cần thiết điều chỉnh liều cho những bệnh nhân suy gan nhẹ đến trung bình. Ảnh hưởng của suy gan nặng đối với đặc tính dược động học của dolutegravir chưa được nghiên cứu.

Đa hình trong enzyme chuyển hóa thuốc

Không có bằng chứng cho thấy đa hình phổ biến trong các enzyme chuyển hóa thuốc làm thay đổi dược động học dolutegravir đến một mức độ có ý nghĩa lâm sàng. Trong một phân tích meta sử dụng các mẫu dược phẩm thu thập được trong các nghiên cứu lâm sàng ở những người khỏe mạnh, các đối tượng có gen UGT1A1 (n = 7) chuyển hóa dolutegravir kém có độ thanh thải 32% và AUC cao hơn 46% so với các đối tượng có kiểu gen liên quan đến sự chuyển hóa bình thường qua UGT1A1 (n = 41).

Giới tính

Các phân tích PK dân số sử dụng dữ liệu dược động học tổng hợp từ các thử nghiệm ở người lớn giai đoạn IIb và giai đoạn III cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến giới tính.

Chủng tộc

Các phân tích PK dân số sử dụng dữ liệu dược động học kết hợp từ các thử nghiệm ở người lớn giai đoạn IIb và giai đoạn III cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan đến nồng độ dolutegravir. Dược động học của dolutegravir sau khi tiêm liều đơn cho các đối tượng Nhật Bản xuất hiện tương tự như các thông số quan sát thấy ở các đối tượng phương Tây (Hoa Kỳ).

Đồng nhiễm viêm gan B hoặc C

Phân tích dược động học ở người cho thấy sự đồng nhiễm virus viêm gan C không có tác động liên quan lâm sàng đến nồng độ dolutegravir. Có rất ít dữ liệu về các đối tượng đồng nhiễm viêm gan B.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 chai x 30 viên.

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG CỦA THUỐC

Bảo quản: Bảo quản dưới 30°C. Bảo quản trong bao bì gốc.

Hạn dùng: 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Tiêu chuẩn chất lượng: TCCS.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Mylan Laboratories Limited

Plot No. 11, 12 & 13, Indore Special Economic Zone, Pharma Zone, Phase-II, Sector-III,
Pithampur 454775, Dist. Dhar, Madhya Pradesh, Ấn Độ.



TUQ.CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh

MA2