



TRIUMEQ

ไตรยูเม็ค

Dolutegravir-abacavir-lamivudine

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

TRIUMEQ

2. ปริมาณและคุณสมบัติตัวยาคำคัญ

ยาเม็ดรูปรี นูนทั้งสองด้าน สีม่วง ด้านหนึ่งมีตัวอักษร “572 Tri”

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มแต่ละเม็ดประกอบด้วย dolutegravir 50 มก. ในรูปของ dolutegravir sodium, abacavir 600 มก. ในรูปของ abacavir sulfate และ lamivudine 300 มก.

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

TRIUMEQ มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อ Human Immunodeficiency Virus (HIV) ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปี ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัสหรือผู้ติดเชื้อ HIV ที่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัสมาแล้ว แต่ไม่มีบันทึกหรือข้อสงสัยทางคลินิกว่าการดื้อยาตัวใดตัวหนึ่งในยาต้านเรโทรไวรัส 3 ตัว ใน TRIUMEQ

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ควรเริ่มต้นการรักษาด้วย TRIUMEQ โดยแพทย์ที่มีประสบการณ์ในการรักษาการติดเชื้อ HIV

ไม่ควรให้ TRIUMEQ แก่ผู้ใหญ่หรือวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 40 กก. เนื่องจากเป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ซึ่งไม่สามารถลดขนาดยาได้

TRIUMEQ สามารถให้พร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

TRIUMEQ เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่และไม่ควรส่งจ่ายให้กับผู้ติดเชื้อที่ต้องปรับขนาดยา เช่น ผู้ที่มีค่าการขจัด creatinine ต่ำกว่า 30 มล./นาที ควรให้ยา TIVICAY, ZIAGENAVIR หรือ EPIVIR แบบให้ยาแยกกันใน

กรณีที่ต้องหยุดยาหรือปรับขนาดยา ในกรณีเหล่านี้แพทย์ควรศึกษาข้อมูลของยาแต่ละชนิดด้วย มียา *TIVICAY* แบบแยกกันในกรณีที่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาเนื่องจากมีอันตรกิริยาระหว่างกันของยา (โปรดดู อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

เนื่องจากขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ติดเชื้อที่ดื้อต่อยายับยั้ง integrase ดังนั้นไม่แนะนำให้ใช้ *TRIUMEQ* ในผู้ติดเชื้อที่ดื้อต่อยายับยั้ง integrase

กลุ่มผู้ติดเชื้อ

- **ผู้ใหญ่และวัยรุ่น**

ขนาดยาแนะนำของ *TRIUMEQ* ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กก. คือ รับประทานยา 1 เม็ด วันละครั้ง

- **เด็ก**

ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ *TRIUMEQ* สำหรับการรักษาในเด็กที่อายุน้อยกว่า 12 ปี เนื่องจากไม่สามารถปรับขนาดยาได้ ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกสำหรับยาสูตรผสมนี้ แพทย์ควรศึกษาข้อมูลผลิตภัณฑ์แต่ละตัวสำหรับ *TIVICAY*, *ZIAGENAVIR* และ *EPIVIR*

- **ผู้สูงอายุ**

ข้อมูลการใช้ *TIVICAY*, *ZIAGENAVIR* และ *EPIVIR* ในผู้ติดเชื้ออายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปยังมีจำกัด อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานว่าผู้ติดเชื้อสูงอายุต้องใช้ขนาดยาที่แตกต่างจากผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่า (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: ผู้ติดเชื้อกลุ่มพิเศษ) เมื่อให้การรักษาในผู้ติดเชื้อสูงอายุจำเป็นต้องคำนึงถึง การที่จะมีการทำงานของตับ ไต และหัวใจลดลงบ่อยขึ้น ผลิตภัณฑ์อื่นๆ ที่ใช้ร่วมกัน หรือมีโรคอื่นๆ ร่วมด้วย

- **ผู้ติดเชื้อที่การทำงานของไตบกพร่อง**

ถึงแม้ว่าจะไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ dolutegravir หรือ abacavir ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของไตบกพร่อง แต่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาของ *EPIVIR* เนื่องจากมีการขจัดยาลดลง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ *TRIUMEQ* ในผู้ติดเชื้อที่มีค่าการขจัด creatinine ต่ำกว่า 30 มล./นาที (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: ผู้ติดเชื้อกลุ่มพิเศษ)

- **ผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่อง**

อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ *ZIAGENAVIR* ลงในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh ระดับ A) เนื่องจากเป็นไปได้ที่จะปรับลดขนาดยา *TRIUMEQ* ในกรณีที่พิจารณาแล้วว่าจำเป็นอาจให้ยา *TIVICAY*, *ZIAGENAVIR* และ *EPIVIR* แบบให้แยกกัน ไม่แนะนำให้ใช้ *TRIUMEQ* ในผู้ติดเชื้อที่การ

ทำงานของตับบกพร่องปานกลางและรุนแรง (Child-Pugh ระดับ B หรือ C) (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัช
จลนศาสตร์: ผู้ติดเชื้อมุมพิเศษ)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ *TRIUMEQ* ในผู้ติดเชื้อที่ทราบว่าแพ้ dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine หรือตัวยาไม่สำคัญอื่นๆ
ห้ามใช้ *TRIUMEQ* ร่วมกับยาที่เป็น substrate ของ organic cation transporter 2 (OCT2) ที่มีช่วงการรักษาแคบ
(narrow therapeutic index) โดยไม่จำกัดเฉพาะยาต่อไปนี้ dofetilide pilsicainide หรือ fampridine (หรือที่รู้จัก
ในชื่อ dalfampridine; โปรดดู อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังที่เกี่ยวข้องกับ *TIVICAY*, *ZIAGENAVIR* และ *EPIVIR* รวมอยู่ในหัวข้อนี้
ไม่มีคำเตือนและข้อควรระวังเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับ *TRIUMEQ*

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์):

ทั้ง abacavir และ dolutegravir สัมพันธ์กับความถี่สำหรับปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (HSR) (โปรดดู ลักษณะ
อาการทางคลินิกของปฏิกิริยาภูมิไวเกิน ด้านล่าง และ อาการไม่พึงประสงค์) และมีลักษณะบางอย่าง
ร่วมกัน เช่น มีไข้ และ/หรือ ผื่นร่วมกับอาการอื่นๆ ซึ่งบ่งชี้ถึงความเกี่ยวข้องกันหลายอวัยวะ เป็นไป
ไม่ได้ในทางคลินิกที่จะตัดสินว่าปฏิกิริยาภูมิไวเกินของ *TRIUMEQ* มีสาเหตุมาจาก abacavir หรือ
dolutegravir

พบปฏิกิริยาภูมิไวเกินกับ abacavir ได้บ่อยมากกว่าซึ่งบางอาการเป็นอันตรายถึงชีวิตและในน้อยรายถึงกับ
เสียชีวิต ความเสี่ยงที่จะเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินของ abacavir เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญสำหรับผู้ติดเชื้อที่มี
ผลการทดสอบ HLA-B*5701 allele เป็นบวก อย่างไรก็ตามมีรายงานปฏิกิริยาภูมิไวเกินของ abacavir ใน
ผู้ติดเชื้อที่ไม่ได้มี allele นี้ด้วย

ควรยึดถือดังต่อไปนี้:

- ควรพิจารณาตรวจสอบสถานะของ HLA-B*5701 ก่อนที่จะเริ่มต้นการรักษาด้วย abacavir และ
ก่อนที่จะเริ่มต้นให้ abacavir อีกครั้งในผู้ติดเชื้อที่ไม่ทราบสถานะของ HLA-B*5701 ซึ่งก่อน
หน้านี้เคยทนต่อ abacavir ได้
- ไม่แนะนำให้ใช้ *TRIUMEQ* ในผู้ติดเชื้อที่มี HLA-B*5701 allele หรือในผู้ติดเชื้อที่สงสัยว่า
เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินกับ abacavir ขณะได้รับผลิตภัณฑ์ยาอื่นที่มี abacavir เป็นส่วนประกอบ
(เช่น *ZIAGENAVIR*, *KIVEXA*, *TRIZIVIR*) โดยไม่เกี่ยวข้องกับสถานะของ HLA-B*5701

- ควรเตือนให้ผู้ติดเชื้อแต่ละรายอ่านเอกสารกำกับยาลำสำหรับผู้ติดเชื้อที่รวมอยู่ในกล่อง *TRIUMEQ* ควรเตือนให้ผู้ติดเชื้อเห็นความสำคัญของการเอาแผ่นคำเตือนที่อยู่ในกล่องยาออกมาเก็บไว้กับตัวตลอดเวลา
- ในผู้ติดเชื้อที่ได้รับการรักษาด้วย *TRIUMEQ* การวินิจฉัยทางคลินิกถึงข้อสงสัยของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินควรยังคงเป็นพื้นฐานในการตัดสินใจทางคลินิก
- หากสงสัยว่าเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน ควรหยุดใช้ *TRIUMEQ* โดยไม่มีการล่าช้าแม้ไม่พบ HLA-B*5701 allele การล่าช้าในการหยุดการรักษาด้วย *TRIUMEQ* หลังเกิดภาวะภูมิไวเกินอาจส่งผลให้เกิดปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายถึงชีวิต ควรเฝ้าระวังสถานะทางคลินิก ได้แก่ เอนไซม์ตับ aminotransferases และบิลิรูบิน
- ควรบอกให้ผู้ติดเชื้อที่มีประสบการณ์เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินทิ้งเม็ดยา *TRIUMEQ* ที่เหลือเพื่อหลีกเลี่ยงการกลับมาใช้ abacavir อีก
- ไม่ควรกลับมาเริ่มใช้ *TRIUMEQ* หรือผลิตภัณฑ์อื่นที่มี abacavir หรือ dolutegravir เป็นส่วนประกอบอีกหลังหยุดการรักษาด้วย *TRIUMEQ* ด้วยเหตุผลว่าสงสัยว่าเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน
- การเริ่มต้นใช้ผลิตภัณฑ์ที่มี abacavir เป็นส่วนประกอบอีกครั้งหลังจากสงสัยว่าเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจาก abacavir สามารถส่งผลให้มีอาการต่างๆ กลับมาทันทีภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง และอาจรวมถึงภาวะความดันโลหิตต่ำที่เป็นอันตรายถึงชีวิตและเสียชีวิตได้
- หากตัดสินใจได้ว่าไม่ใช่ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน ผู้ติดเชื้ออาจกลับมาเริ่มต้นใช้ *TRIUMEQ* อีกครั้ง น้อยครั้งที่ผู้ติดเชื้อที่หยุดใช้ abacavir จากเหตุผลอื่นที่ไม่ใช่จากอาการของปฏิกิริยาภูมิไวเกินจะเกิดปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายต่อชีวิตภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงของการเริ่มต้นให้การรักษาด้วย abacavir อีกครั้ง (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์ และ ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับคัดเลือก) ต้องแจ้งให้ผู้ติดเชื้อทราบว่าปฏิกิริยาภูมิไวเกินสามารถเกิดขึ้นจากการกลับมาใช้ *TRIUMEQ* หรือผลิตภัณฑ์อื่นที่มี abacavir เป็นส่วนประกอบ (เช่น *ZIAGENAVIR*, *KIVEXA*, *TRIZIVIR*) และควรเริ่มต้นใช้ *TRIUMEQ* หรือผลิตภัณฑ์อื่นที่มี abacavir เป็นส่วนประกอบ (เช่น *ZIAGENAVIR*, *KIVEXA*, *TRIZIVIR*) อีกครั้งเฉพาะเมื่อสามารถได้รับการดูแลช่วยเหลือด้านการแพทย์ได้ทันทีเท่านั้น
- **ลักษณะอาการทางคลินิกของปฏิกิริยาภูมิไวเกินกับ dolutegravir:**
มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจากยายับยั้ง integrase รวมทั้ง dolutegravir โดยมีอาการผื่น อาการผิดปกติของร่างกายโดยรวม และบางครั้งเกิดการทำงานผิดปกติของอวัยวะ ได้แก่ อันตรายต่อดับ

- **ลักษณะอาการทางคลินิกของปฏิกิริยาภูมิไวเกินกับ abacavir:**

มีการแสดงลักษณะของปฏิกิริยาภูมิไวเกินจาก abacavir อย่างสมบูรณ์จากการศึกษาทางคลินิกและระหว่างการติดตามหลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด อาการมักปรากฏภายใน 6 สัปดาห์แรก (ค่ามัธยฐานของระยะเวลาจนเกิดอาการคือ 11 วัน) ของการเริ่มต้นการรักษาด้วย abacavir **แม้ว่าปฏิกิริยาเหล่านี้อาจเกิดขึ้นเมื่อใดก็ได้ระหว่างการรักษา**

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อ abacavir เกือบทั้งหมดจะมีไข้ และ/หรือมีผื่นขึ้นเป็นส่วนหนึ่งของกลุ่มอาการที่เกิดขึ้น

อาการและอาการแสดงอื่นๆ ที่พบเป็นส่วนหนึ่งของปฏิกิริยาภูมิไวเกินจาก abacavir ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินหายใจ และกระเพาะอาหารและลำไส้ ซึ่งอาจนำไปสู่การวินิจฉัยปฏิกิริยาภูมิไวเกินผิดเป็นโรคของระบบทางเดินหายใจ (ปอดบวม หลอดลมอักเสบ คอหอยอักเสบ) หรือกระเพาะอาหารและลำไส้อักเสบ (โปรดดู อาการไม่พึงประสงค์ และ ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับคัดเลือก) หากยังคงได้รับยาต่อไป ผู้ติดเชื้อจะมีอาการที่สัมพันธ์กับปฏิกิริยาภูมิไวเกินแย่งและอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ อาการต่างๆ เหล่านี้มักหายได้เองเมื่อหยุดยา abacavir

การเกิดภาวะ Lactic acidosis/ ภาวะตับโตอย่างรุนแรงร่วมกับ steatosis (การคั่ง/สะสมไขมันผิดปกติ):

มีรายงานการเกิดภาวะ lactic acidosis และภาวะตับโตอย่างรุนแรงร่วมกับ steatosis รวมทั้งกรณีที่เกี่ยวข้องจากการใช้ยาต้านเรโทรไวรัสกลุ่ม nucleoside analogues ทั้งแบบให้ยาเดี่ยวๆ หรือให้ยาร่วมกัน รวมทั้ง abacavir และ lamivudine โดยส่วนใหญ่มักเกิดในผู้หญิง

อาการทางคลินิกซึ่งอาจบ่งชี้ถึงการเกิดภาวะ lactic acidosis ได้แก่ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และน้ำหนักตัวลดลงอย่างเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ มีอาการผิดปกติของทางเดินอาหารและระบบทางเดินหายใจ (หายใจลำบากและหายใจเร็วผิดปกติ)

ควรให้ยา TRIUMEQ แก่ผู้ติดเชื้อด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทราบว่าจะเกี่ยวข้องกับโรคตับร่วมด้วย ควรหยุดยา TRIUMEQ ในผู้ติดเชื้อที่มีอาการทางคลินิกหรือผลทางห้องปฏิบัติการบ่งชี้ว่าอาจเกิดภาวะ lactic acidosis โดยมีหรือไม่มีตับอักเสบร่วมด้วย (ซึ่งอาจรวมถึงภาวะตับโตและ steatosis แม้ไม่พบว่าระดับของเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้นมากก็ตาม)

ไขมันในซีรัมและกลูโคสในเลือด

ระดับไขมันในซีรัมและกลูโคสในเลือดอาจเพิ่มขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัส การควบคุมโรคและการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการใช้ชีวิตอาจเป็นปัจจัยที่มีส่วนร่วมด้วย ควรพิจารณาตรวจวัดไขมันในซีรัมและกลูโคสในเลือด ความผิดปกติของไขมันควรได้รับการรักษาทางคลินิกตามความเหมาะสม

ภาวะ Immune Reconstitution Syndrome:

ในผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีความบกพร่องของภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรงขณะเริ่มให้การรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัส (ART) อาจเกิดปฏิกิริยาอักเสบต่อการติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการหรือการติดเชื้อฉวยโอกาสที่เหลือนอยู่ และทำให้เกิดสภาวะทางคลินิกอย่างรุนแรงหรือทำให้มีอาการต่างๆ รุนแรงขึ้น โดยปกติจะพบปฏิกิริยาดังกล่าวภายใน 2-3 สัปดาห์หรือ 2-3 เดือนแรกของการเริ่มต้นการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัส ตัวอย่างที่เกี่ยวข้องของสภาวะเหล่านี้ คือ เรตินอักเสบจากเชื้อ cytomegalovirus การติดเชื้อ mycobacterium ทั่วร่างกาย (generalized) และ/หรือติดเชื้อเฉพาะที่ (focal) และการติดเชื้อปอดบวม *Pneumocystis jiroveci* (หรือที่รู้จักในชื่อ PCP) ควรตรวจอาการอักเสบทันทีและเริ่มต้นให้การรักษาเมื่อจำเป็น มีรายงานการเกิดภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (เช่น Graves' disease, กล้ามเนื้อหลายมัดอักเสบพร้อมกัน และ Guillain-Barre syndrome) ในภาวะ immune reconstitution อย่างไรก็ตาม ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการมีความหลากหลายมากกว่าและสามารถเกิดขึ้นหลังจากเริ่มต้นการรักษาไปแล้วหลายเดือน และบางครั้งไม่เป็นไปตามแบบแผน (atypical)

พบค่าทางเคมีของตับเพิ่มขึ้นสอดคล้องกับภาวะ immune reconstitution syndrome ในผู้ติดเชื้อบางรายที่มีการติดเชื้อตับอักเสบบีและ/หรือซีร่วมด้วยขณะเริ่มต้นการรักษาด้วย dolutegravir แนะนำให้ตรวจวัดค่าทางเคมีของตับในผู้ติดเชื้อที่มีการติดเชื้อตับอักเสบบีและ/หรือซีร่วมด้วย (โปรดดู ผู้ติดเชื้อที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ร่วมด้วย ในหัวข้อนี้ด้านล่าง)

ผู้ติดเชื้อที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ร่วมด้วย:

ควรใช้ความตั้งใจเป็นพิเศษในการเริ่มต้นหรือคงการรักษาตับอักเสบบีอย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเริ่มต้นให้การรักษาด้วย TRIUMEQ ในผู้ติดเชื้อที่ติดเชื้อตับอักเสบบีร่วมด้วย

จากการศึกษาทางคลินิกและการใช้ lamivudine ที่วางจำหน่ายแล้วพบว่าผู้ติดเชื้อตับอักเสบบีบางรายอาจมีอาการทางคลินิกหรือผลทางห้องปฏิบัติการว่ามีภาวะตับอักเสบกกลับมาเป็นซ้ำอีกได้หลังจากหยุดยา lamivudine ซึ่งอาจเกิดผลตามมาที่รุนแรงขึ้นในผู้ติดเชื้อที่มีโรคตับแบบ decompensated หากหยุดยา TRIUMEQ ในผู้ติดเชื้อที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ควรพิจารณาติดตามการทำงานของตับและสิ่งบ่งชี้ว่ามีการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นประจำ

การติดเชื้อฉวยโอกาส:

ผู้ติดเชื้อที่ได้รับ TRIUMEQ หรือยาต้านเรโทรไวรัสอื่นๆ ยังคงมีโอกาสติดเชื้อฉวยโอกาสและเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของการติดเชื้อ HIV ดังนั้นผู้ติดเชื้อควรอยู่ภายใต้การดูแลทางคลินิกอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ผู้รับผิดชอบในการรักษาโรคต่างๆ ที่สัมพันธ์กับ HIV

กล้ามเนื้อหัวใจตาย:

จากหลายการศึกษาทางระบาดวิทยาแบบ observational พบความเกี่ยวข้องของการใช้ abacavir และความถี่ของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย จากการวิเคราะห์ห่อภิมานจากหลายการศึกษาทางคลินิก ไม่พบความถี่ของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการใช้ abacavir เพิ่มขึ้น ปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกทางชีววิทยาที่สามารถอธิบายความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นนี้ จากข้อมูลทั้งหมดที่รวบรวมได้จากการศึกษาแบบ observational และจากการศึกษาทางคลินิกแบบควบคุมพบความไม่สม่ำเสมอ ดังนั้นหลักฐานที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการ
ใช้ abacavir และความเสี่ยงของการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตาย จึงไม่สามารถสรุปได้อย่างแน่ชัด

เป็นข้อควรระวังให้พิจารณาความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่แฝงอยู่เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัสรวมถึง abacavir และควรให้การดูแลรักษาอย่างเหมาะสมเพื่อลดปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้
อื่นๆ (เช่น ความดันโลหิตสูง ภาวะไขมันในเลือดสูง เบาหวาน และการสูบบุหรี่)

อันตรกิริยาของยา:

ควรใช้ความระมัดระวังในการให้ยาร่วมกัน (ทั้งยาที่ได้รับและไม่ได้รับตามใบสั่งแพทย์) ซึ่งอาจเปลี่ยนแปลงปริมาณ dolutegravir, abacavir, lamivudine ในระบบไหลเวียน หรือยาที่มีปริมาณยาในระบบไหลเวียนเปลี่ยนแปลงไปโดย TRIUMEQ (โปรดดู ข้อห้ามใช้ และ อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

ไม่ควรให้ TRIUMEQ ร่วมกับผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ ที่ประกอบด้วยตัวยาออกฤทธิ์ (dolutegravir, abacavir และ/หรือ lamivudine) เดียวกัน

ขนาดยาแนะนำของ TIVICAY คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ร่วมกับยา etravirine (โดยไม่ให้ร่วมกับยากระตุ้น protease inhibitors) efavirenz, nevirapine, rifampicin, tipranavir/ritonavir, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital และ St. John's wort (โปรดดู อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

ไม่ควรให้ dolutegravir ร่วมกับยาลดกรดที่ประกอบด้วยตัวยาที่มีหลายประจุบวก (polyvalent cation) เป็นส่วนประกอบ แนะนำให้ให้ TRIUMEQ 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังยาเหล่านี้ (โปรดดู อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

แนะนำให้ให้ TRIUMEQ 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังการรับประทานยาเสริมแคลเซียมหรือเหล็ก หรืออีกทางเลือกหนึ่งคือให้ยาพร้อมอาหาร (โปรดดู อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

dolutegravir เพิ่มความเข้มข้นของ metformin ควรพิจารณาปรับขนาดยาของ metformin เมื่อเริ่มต้นและหยุดการให้ยา dolutegravir ร่วมกับ metformin เพื่อคงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (โปรดดู อันตรกิริยากับยา
อื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

เนื่องจาก *TRIUMEQ* ประกอบด้วย dolutegravir, abacavir และ lamivudine อันตรกิริยาใดๆ ที่พบกับยาเหล่านี้แต่ละตัวอาจเกิดขึ้นกับ *TRIUMEQ* ได้ด้วย ไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยามีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่าง dolutegravir, abacavir และ lamivudine เนื่องจากยามีกลไกในการเกิดเมตาบอลิซึมและการกำจัดยาที่แตกต่างกัน ในการศึกษาเปรียบเทียบข้ามกัน ปริมาณ abacavir และ lamivudine ในระบบไหลเวียนมีความใกล้เคียงกันเมื่อให้ยาในรูปแบบ *TRIUMEQ* เปรียบเทียบกับการให้ *KIVEXA* อย่างเดียว

ผลของ dolutegravir, abacavir และ lamivudine ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่นๆ

ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir แสดงให้เห็นว่าไม่มีผลโดยตรงหรือมีฤทธิ์อ่อนๆ ($IC_{50} > 50$ ไมโครโมลาร์) ในการยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 หรือ UGT2B7, หรือ transporters P-glycoprotein (Pgp), breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1), OATP1B3, organic cation transporter 1 (OCT1), multidrug resistance associated protein 2 (MRP2) หรือ MRP4 ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir ไม่มีผลชักนำ CYP1A2, CYP2B6 หรือ CYP3A4 ในการศึกษา *in vivo* dolutegravir ไม่มีผลต่อ midazolam ซึ่งเป็น CYP3A4 probe จากข้อมูลเหล่านี้ไม่คาดว่าจะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์หรือ transporters เหล่านี้

ในการศึกษาอันตรกิริยาของยา dolutegravir ไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tenofovir, ritonavir, methadone, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirine, fosamprenavir, rilpivirine, boceprevir, telaprevir, daclatasvir และยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่มี norgestimate และ ethinyl estradiol เป็นส่วนประกอบ

ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir ยับยั้ง organic cation transporter 2 (OCT2) ที่ไต ($IC_{50} = 1.93$ ไมโครโมลาร์), multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34$ ไมโครโมลาร์) และ MATE2-K ($IC_{50} = 24.8$ ไมโครโมลาร์) จากการทดลอง *in vivo* ของ dolutegravir มีโอกาสน้อยที่จะจะมีผลต่อการขนส่งของ MATE2-K substrate ใน *in vivo* ในการศึกษา *in vivo* dolutegravir อาจเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาที่มีการจับเข้ากันกับ OCT2 หรือ MATE1 (เช่น dofetilide, pilsicainide, fampridine [หรือที่รู้จักในชื่อ dalfampridine] หรือ metformin) (โปรดดู ตารางที่ 1)

ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir ยับยั้ง basolateral renal transporter: organic anion transporter (OAT) 1 ($IC_{50} = 2.12$ ไมโครโมลาร์) และ OAT3 ($IC_{50} = 1.97$ ไมโครโมลาร์) อย่างไรก็ตาม dolutegravir ไม่มีผลอย่างชัดเจนต่อเภสัชจลนศาสตร์ใน *in vivo* ของ OAT substrate tenofovir และ para aminohippurate และดังนั้นจึงมีแนวโน้มต่ำที่จะทำให้เกิดอันตรกิริยาของยาผ่านการยับยั้งของ OAT transporter

ในการศึกษา *in vitro* พบว่า abacavir มีผลต่อการยับยั้ง CYP1A1 และมีผลเล็กน้อยต่อการยับยั้งกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ต้องอาศัยเอนไซม์ CYP3A4 lamivudine ไม่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP3A4 abacavir และ lamivudine ไม่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP อื่นๆ (เช่น CYP 2C9 หรือ CYP 2D6) และแสดงว่าไม่มีหรือมีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้ง OATP1B3, BCRP และ Pgp หรือ MATE2-K นอกจากนี้ lamivudine ยังแสดงว่าไม่มีหรือมีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้ง drug transporters MATE1 หรือ OCT3 และ abacavir แสดงว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง OCT1 และ OCT2 เล็กน้อย ดังนั้นไม่คาดว่า abacavir และ lamivudine จะมีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของยาทั้งสองซึ่งเป็น substrate ของเอนไซม์หรือ transporter เหล่านี้

ถึงแม้ว่า abacavir จะเป็นตัวยับยั้งของ MATE1 และ lamivudine จะเป็นตัวยับยั้งของ OCT1 และ OCT2 ในการศึกษา *in vitro* แต่มีโอกาสน้อยที่ยาทั้งสองจะมีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของ substrate ของ transporter เหล่านี้ที่ระดับยาสำหรับการรักษา (จนถึง 600 มก. สำหรับ abacavir หรือ 300 มก. สำหรับ lamivudine)

ผลของยาอื่นๆ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir, abacavir และ lamivudine

dolutegravir ถูกกำจัดผ่านทางเมตาบอลิซึมโดย UGT1A1 เป็นส่วนใหญ่ dolutegravir เป็น substrate ของ UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp และ BCRP ด้วย ดังนั้นโดยทางทฤษฎี ยาที่ชักนำเอนไซม์หรือ transporter เหล่านี้จึงอาจลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir และลดผลในการรักษาของ TRIUMEQ การให้ dolutegravir ร่วมกับยาอื่นๆ ที่ยับยั้ง UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 และ/หรือ Pgp อาจเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir (โปรดดู ตารางที่ 1)

ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir ไม่ได้เป็น substrate ของ organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1, OATP1B3 หรือ OCT1 ของมนุษย์ ดังนั้นไม่คาดว่ายาซึ่งควบคุมเฉพาะ transporter เหล่านี้จะมีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir

Efavirenz, etravirine, nevirapine, rifampicin, carbamazepine และ tipranavir ร่วมกับ ritonavir แต่ละตัว ลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญ และจำเป็นต้องปรับขนาดยา dolutegravir เป็น 50 มก. วันละสองครั้ง ผลของ etravirine จะเบาบางลงได้โดยการให้ยาร่วมกับยาที่ยับยั้ง CYP3A4 เช่น lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir และคาดว่าจะเบาบางลงได้โดย atazanavir/ritonavir ด้วย ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา dolutegravir เมื่อให้ยาร่วมกับ etravirine และ lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir หรือ atazanavir/ritonavir อันใดอันหนึ่ง ยาอีกตัวที่มีฤทธิ์ชักนำคือ fosamprenavir ให้ร่วมกับ ritonavir จะลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir แต่ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยาของ dolutegravir การศึกษาอันตรกิริยาของยากับ atazanavir ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง UGT1A1 ไม่มีผลทำให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir เพิ่มขึ้นอย่างมีความสำคัญในทางคลินิก tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirine,

boceprevir, telaprevir, prednisone, rifabutin, daclatasvir และ omeprazole ไม่มีผลหรือมีผลเพียงเล็กน้อยต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา dolutegravir เมื่อให้ร่วมกับยาเหล่านี้ มีความเป็นไปได้เล็กน้อยที่จะเกิดอันตรกิริยาทางเมตาบอลิกกับ abacavir และ lamivudine abacavir และ lamivudine ไม่ได้ถูกเมตาบอลิซ์โดยเอนไซม์ CYP อย่างมีนัยสำคัญ กลไกหลักของเมตาบอลิซึมของ abacavir ในมนุษย์คือโดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase และโดยกระบวนการ glucuronidation ได้เป็น 5'-carboxylic acid และ 5'-glucuronide ซึ่งมีค่าประมาณ 66% ของขนาดยาที่ให้ สารเมตาบอลิท์เหล่านี้ถูกขับออกทางปัสสาวะ มีความเป็นไปได้เล็กน้อยที่จะเกิดอันตรกิริยาทางเมตาบอลิกกับ lamivudine เนื่องจากมีเมตาบอลิซึมและการจับกับโปรตีนในพลาสมาที่จำกัด และมีการจัดยาทางไตเกือบสมบูรณ์ ในการศึกษา *in vitro* abacavir ไม่ได้เป็น substrate ของ OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2 หรือ MRP4 ดังนั้นจึงไม่คาดว่ายาซึ่งควบคุม transporter เหล่านี้จะมีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของ abacavir

ถึงแม้ว่า abacavir และ lamivudine จะเป็น substrate ของ BCRP และ Pgp ในการศึกษา *in vitro* แต่การศึกษาทางคลินิกแสดงว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงในเภสัชจลนศาสตร์ของ abacavir อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกเมื่อให้ยาร่วมกับ lopinavir/ritonavir (ยายับยั้ง Pgp และ BCRP) และยายับยั้งของ efflux transporter เหล่านี้ก็ไม่น่าจะจะมีผลต่อการกำจัด lamivudine เนื่องจากยามีค่าชีวประสิทธิผลสูง lamivudine เป็น substrate ของ MATE1, MATE2-K และ OCT2 ใน *in vitro* Trimethoprin (ยายับยั้งของ transporter ของยาเหล่านี้) แสดงว่าทำให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ lamivudine เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามผลการเพิ่มขึ้นนี้อยู่ในขนาดที่ไม่แนะนำให้ต้องปรับขนาดยาเนื่องจากไม่คาดว่าจะมีนัยสำคัญทางคลินิก lamivudine เป็น substrate ของ hepatic uptake transporter OCT1 เนื่องจากการกำจัดยาทางตับมีบทบาทเพียงเล็กน้อยในการจัดยา lamivudine อันตรกิริยาของยาเนื่องจากการยับยั้งของ OCT1 ไม่น่าจะมีนัยสำคัญทางคลินิก

ตารางที่ 1, 2 และ 3 แสดงอันตรกิริยาของยาเฉพาะที่คัดเลือกมา คำแนะนำอ้างอิงมาจากการศึกษาอันตรกิริยาหลายๆ การศึกษา หรือจากอันตรกิริยาที่ทำนายได้จากการคาดการณ์ถึงระดับของอันตรกิริยาและโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรงหรือสูญเสียประสิทธิผลของยา

ตารางที่ 1 การศึกษาอันตรกิริยาของยากับ dolutegravir

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ dolutegravir หรือยาที่ให้ ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
ยาด้านไวรัส HIV-1		
ยายับยั้ง Non- nucleoside Reverse Transcriptase: Etravirine (ETR) โดย ไม่ให้ร่วมกับยากระตุ้น protease inhibitors	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% ETR ↔	etravirine โดยไม่ให้ร่วมกับยากระตุ้น protease inhibitors ลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ติดเชื้อที่กำลังใช้ยา etravirine โดยไม่ให้ร่วมกับยากระตุ้น protease inhibitors เนื่องจาก <i>TRIUMEQ</i> เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ จึงควรให้ยา dolutegravir เพิ่มอีก 50 มก. (<i>TIVICAY</i>) ภายหลังจากได้รับยา <i>TRIUMEQ</i> แล้ว 12 ชม. ในกรณีเช่นนี้แพทย์ควรศึกษาข้อมูลเอกสารกำกับยาของ <i>TIVICAY</i> ด้วย
ยายับยั้ง protease: Lopinavir/ritonavir + Etravirine (LPV/RTV+ETR)	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir และ etravirine ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ในขนาดที่มีความเกี่ยวข้องในทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยายับยั้ง protease: Darunavir/ritonavir + Etravirine (DRV/RTV+ETR)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir และ etravirine ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ในขนาดที่มีความเกี่ยวข้องในทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
ยายับยั้ง Non-nucleoside Reverse Transcriptase: Efavirenz (EFV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% EFV ↔	efavirenz ลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับ efavirenz เนื่องจาก TRIUMEQ เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ จึงควรให้ยา dolutegravir เพิ่มอีก 50 มก. (TIVICAY) ภายหลังจากได้รับยา TRIUMEQ แล้ว 12 ชม. ในกรณีเช่นนี้ แพทย์ควรศึกษาข้อมูลเอกสารกำกับยาของ TIVICAY ด้วย
ยายับยั้ง Non-nucleoside Reverse Transcriptase: Nevirapine	Dolutegravir ↓	มีความเป็นไปได้ที่การให้ยาร่วมกับ nevirapine จะลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์แต่ยังไม่มีการศึกษา ผลของ nevirapine ต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียนน่าจะเหมือนกับหรือน้อยกว่าของ efavirenz ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับ nevirapine เนื่องจาก TRIUMEQ เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ จึงควรให้ยา dolutegravir เพิ่มอีก 50 มก. (TIVICAY) ภายหลังจากได้รับยา TRIUMEQ แล้ว 12 ชม. ในกรณีเช่นนี้ แพทย์ควรศึกษาข้อมูลเอกสารกำกับยาของ TIVICAY ด้วย
ยายับยั้ง protease: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50%	Atazanavir เพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
	$C_t \uparrow 180\%$ ATV \leftrightarrow	
ยายับยั้ง protease: Atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	Dolutegravir \uparrow AUC $\uparrow 62\%$ $C_{max} \uparrow 34\%$ $C_t \uparrow 121\%$ ATV \leftrightarrow RTV \leftrightarrow	Atazanavir/ritonavir เพิ่มความเข้มข้นใน พลาสมาของ dolutegravir ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยายับยั้ง protease: Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir \downarrow AUC $\downarrow 59\%$ $C_{max} \downarrow 47\%$ $C_t \downarrow 76\%$ TPV \leftrightarrow RTV \leftrightarrow	Tipranavir/ritonavir ลดความเข้มข้นของ dolutegravir ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อ ให้ยาร่วมกับ tipranavir/ritonavir เนื่องจาก TRIUMEQ เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ จึง ควรให้ยา dolutegravir เพิ่มอีก 50 มก. (TIVICAY) ภายหลังจากได้รับยา TRIUMEQ แล้ว 12 ชม. ในกรณีเช่นนี้ แพทย์ควรศึกษาข้อมูลเอกสารกำกับยาของ TIVICAY ด้วย
ยายับยั้ง protease: Fosamprenavir/ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir \downarrow AUC $\downarrow 35\%$ $C_{max} \downarrow 24\%$ $C_t \downarrow 49\%$ FPV \leftrightarrow RTV \leftrightarrow	Fosamprenavir/ritonavir ลดความเข้มข้น ของ dolutegravir แต่จากข้อมูลที่มีอยู่จำกัด ไม่ได้มีผลลดประสิทธิภาพในการศึกษา ระยะที่ III ไม่มีความจำเป็นต้องปรับ ขนาดยาในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยใช้ยายับยั้ง integrase
ยายับยั้ง protease: Nelfinavir	Dolutegravir \leftrightarrow	ยังไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยานี้ ถึงแม้ว่า ยาจะมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 แต่ไม่คาดว่าจะ ทำให้ความเข้มข้นเพิ่มขึ้น โดยดูจากข้อมูล จากยาอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ไม่มีความ จำเป็นต้องปรับขนาดยา

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
ยายับยั้ง protease: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยายับยั้ง protease: Darunavir/ritonavir (DRV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	Darunavir/ritonavir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยายับยั้ง Nucleoside Reverse Transcriptase: Tenofovir (TDF)	Dolutegravir ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Tenofovir ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _τ ↑ 19%	Tenofovir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยาอื่นๆ		
Dofetilide Pilsicainide	Dofetilide ↑ Pilsicainide ↑	มีความเป็นไปได้ที่การให้ยาร่วมกับ dolutegravir จะเพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ dofetilide หรือ pilsicainide โดยการยับยั้ง OCT2 transporter แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาร่วมกัน ห้ามใช้ dofetilide หรือ pilsicainide ร่วมกับ dolutegravir เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดความเป็นพิษที่เป็นอันตรายถึงชีวิตที่

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
		มีสาเหตุจากความเข้มข้นของ dofetilide หรือ pilsicainide สูง
Fampridine [หรือที่รู้จัก ในชื่อ dalfampridine]	Fampridine ↑	การให้ยาร่วมกับ dolutegravir อาจทำให้เกิดการชักได้เนื่องจากจะเพิ่มความเข้มข้นของ fampridine ในพลาสมาโดยการยับยั้ง OCT2 transporter แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาร่วมกัน ห้ามใช้ fampridine ร่วมกับ dolutegravir
Carbamazepine	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Carbamazepine ลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับ carbamazepine เนื่องจาก TRIUMEQ เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ จึงควรให้ยา dolutegravir เพิ่มอีก 50 มก. (TIVICAY) ภายหลังจากได้รับยา TRIUMEQ แล้ว 12 ชม. ในกรณีเช่นนี้ แพทย์ควรศึกษาข้อมูลเอกสารกำกับยาของ TIVICAY ด้วย
Phenytoin Phenobarbital St. John's wort	Dolutegravir ↓	การให้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเมตาบอลิกเหล่านี้มีโอกาที่จะลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir เนื่องจากการเหนี่ยวนำเอนไซม์ และยังไม่มีการศึกษาถึงเรื่องนี้ ผลของยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเมตาบอลิกเหล่านี้ต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียนของร่างกายน่าจะคล้ายคลึงกับ carbamazepine ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเมตาบอลิกเหล่านี้ เนื่องจาก TRIUMEQ เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ จึงควรให้ยา

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
		dolutegravir เพิ่มอีก 50 มก. (<i>TIVICAY</i>) ภายหลังจากได้รับยา <i>TRIUMEQ</i> แล้ว 12 ชม. ในกรณีเช่นนี้แพทย์ควรศึกษาข้อมูล เอกสารกำกับยาของ <i>TIVICAY</i> ด้วย
Oxcarbazepine	Dolutegravir ↓	ยังไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยานี้ แม้ว่ายา ฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 จากข้อมูลของยา อื่นๆ ที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ ไม่คาดว่าจะมีการ ลดลงของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญ ทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยาลดกรดที่ ประกอบด้วยตัวยาที่มี หลายประจุบวก (เช่น Mg, Al)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	การให้ยาร่วมกับยาลดกรดที่ประกอบด้วย ตัวยาที่มีหลายประจุบวกลดความเข้มข้น ในพลาสมาของ dolutegravir แนะนำให้ ให้ dolutegravir 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังจากรับประทานยาลดกรดที่ ประกอบด้วยตัวยาที่มีหลายประจุบวก
ผลิตภัณฑ์เสริม แคลเซียม	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	แนะนำให้ให้ <i>TRIUMEQ</i> 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังจากรับประทานผลิตภัณฑ์ที่มี แคลเซียมเป็นส่วนประกอบ หรืออีก ทางเลือกหนึ่งคือให้รับประทานพร้อมอาหาร
ผลิตภัณฑ์เสริมธาตุ เหล็ก	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	แนะนำให้ให้ <i>TRIUMEQ</i> 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังจากรับประทานผลิตภัณฑ์ที่มี ธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ หรืออีก ทางเลือกหนึ่งคือให้รับประทานพร้อม อาหาร
Metformin	Metformin ↑ เมื่อให้ยาร่วมกับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้ง: Metformin AUC ↑ 79%	การให้ยาร่วมกับ dolutegravir เพิ่มความ เข้มข้นในพลาสมาของ metformin ควร พิจารณาปรับขนาดยาของ metformin เมื่อ เริ่มต้นและหยุดการให้ยา dolutegravir ร่วมกับ metformin เพื่อคงการควบคุม ระดับน้ำตาลในเลือด

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
	C_{max} ↑ 66% เมื่อให้ยาร่วมกับ dolutegravir 50 มก. วันละ 2 ครั้ง: Metformin AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%	
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_t ↓ 72%	Rifampicin ลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับ rifampicin เนื่องจาก TRIUMEQ เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ จึงควรให้ยา dolutegravir เพิ่มอีก 50 มก. (TIVICAY) ภายหลังจากได้รับยา TRIUMEQ แล้ว 12 ชม. ในกรณีเช่นนี้ แพทย์ควรศึกษาข้อมูลเอกสารกำกับยาของ TIVICAY ด้วย
ยาคุมกำเนิดชนิด รับประทาน (Ethinyl estradiol (EE) and Norelgestromin (NGMN))	ผลของ dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% C_t ↑ 2% ผลของ dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% C_t ↓ 7%	Dolutegravir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ ethinyl estradiol และ norelgestromin อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานเมื่อให้ยาร่วมกับ dolutegravir
Methadone	ผลของ dolutegravir: Methadone ↔ AUC ↓ 2%	Dolutegravir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ methadone อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้อง

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
	$C_{max} \leftrightarrow 0\%$ $C_t \downarrow 1\%$	ปรับขนาดยาของ methadone เมื่อให้ยา ร่วมกับ dolutegravir
Daclatasvir	Dolutegravir \leftrightarrow AUC $\uparrow 33\%$ $C_{max} \uparrow 29\%$ $C_t \uparrow 45\%$ Daclatasvir \leftrightarrow	Daclatasvir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นใน พลาสมาของ dolutegravir ในขนาดที่มี ความเกี่ยวข้องในทางคลินิก dolutegravir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมา ของ daclatasvir ไม่จำเป็นต้องปรับขนาด ยา

ตัวย่อ: \uparrow = เพิ่มขึ้น; \downarrow = ลดลง; \leftrightarrow = ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ; AUC = พื้นที่ใต้กราฟระหว่าง
ความเข้มข้นกับเวลา; C_{max} = ความเข้มข้นสูงสุดที่วัดได้; C_t = ความเข้มข้นขณะสิ้นสุดรอบการให้ยา

ตารางที่ 2 การศึกษาอันตรกิริยาของยากับ abacavir

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ abacavir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
Riociguat	Riociguat \uparrow	จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า abacavir ยับยั้ง CYP1A1 การให้ร่วมกับ Riociguat ขนาด 0.5 มก. ในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ ได้รับยา TRIUMEQ ทำให้ค่า $AUC_{(0,\infty)}$ ของ Riociguat สูงขึ้นประมาณ 3 เท่าเมื่อ เทียบกับค่า $AUC_{(0,\infty)}$ ของ Riociguat ใน อาสาสมัครสุขภาพดี อาจจำเป็นต้องปรับลด ขนาดยา Riociguat โดยให้ศึกษาการปรับ ขนาดยาจากเอกสารกำกับยาของ Riociguat
Methadone (40-90 มก. วันละครั้ง นาน 14 วัน/ 600 มก. ครั้งเดียว ตาม ด้วย 600 มก. วันละ 2 ครั้ง นาน 14 วัน)	Abacavir AUC \leftrightarrow $C_{max} \downarrow 35\%$ Methadone CL/F $\uparrow 22\%$	การเปลี่ยนแปลงในเภสัชจลนศาสตร์ของ abacavir ไม่จัดว่ามีความสัมพันธ์ทางคลินิก การเปลี่ยนแปลงในเภสัชจลนศาสตร์ของ methadone ไม่จัดว่ามีความสัมพันธ์ทาง คลินิกสำหรับผู้ติดเชื้อส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตาม ตามบางครั้งอาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ methadone อีกครั้ง

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ abacavir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
เอธานอล	Abacavir AUC ↑ 41% เอธานอล AUC ↔	จากรูปแบบความปลอดภัยของ abacavir การค้นพบนี้ไม่จัดว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก

ตัวย่อ: ↑ = เพิ่มขึ้น; ↓ = ลดลง; ↔ = ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ; AUC = พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา; C_{max} = ความเข้มข้นสูงสุดที่วัดได้; CL/F = การขจัดยาจากพลาสมา

ตารางที่ 3 การศึกษาอันตรกิริยาของยากับ lamivudine

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ lamivudine หรือยาที่ให้ ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
Trimethoprim/ sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) (160 มก./ 800 มก. วันละครั้ง นาน 5 วัน/ 300 มก. ครั้งเดียว)	Lamivudine: AUC ↑ 40% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazole: AUC ↔	ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ lamivudine ยกเว้นว่าผู้ติดเชื้อจะมีการทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดู ขนาดยา และวิธีการใช้ยา) lamivudine ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ trimethoprim หรือ sulfamethoxazole ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของการให้ยา lamivudine ร่วมกับ co-trimoxazole ขนาดสูงสำหรับการรักษาปอดอักเสบจากเชื้อ <i>Pneumocystis jiroveci</i> และ toxoplasmosis ไม่แนะนำให้ใช้ TRIUMEQ สำหรับผู้ติดเชื้อที่มี CrCl <30 มล./นาที
Emtricitabine		lamivudine อาจยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ภายในเซลล์ของ emtricitabine เมื่อใช้ผลิตภัณฑ์ยา 2 ชนิดนี้ร่วมกัน นอกจากนี้กลไกการต้านไวรัสของทั้ง lamivudine และ emtricitabine จะด้อยลง โดยผ่านการกลายพันธุ์ของยีนส์ viral reverse transcriptase (M184V) เดียวกัน และดังนั้นประสิทธิภาพในการรักษาของยาเหล่านี้ในการให้ยาร่วมกันอาจถูกจำกัด ไม่แนะนำให้ใช้ lamivudine ร่วมกับ

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ lamivudine หรือยาที่ให้ ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
		emtricitabine หรือยาสูตรผสมที่มีขนาดยา คงที่ที่มี emtricitabine เป็นส่วนประกอบ
ยาอื่นๆ		
ยาน้ำ sorbitol (3.2 กรัม, 10.2 กรัม, 13.4 กรัม)	ยาน้ำ lamivudine 300 มก. ให้ ครั้งเดียว Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% C _{max} ↓ 28%; 52%, 55%	หากเป็นไปได้ ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาที่มี ส่วนประกอบของ sorbitol ร่วมกับ Lamivudine เป็นระยะเวลานาน ควร พิจารณาเพิ่มความถี่ในการติดตาม HIV-1 Viral load หากไม่สามารถหลีกเลี่ยงการใช้ ยาร่วมกันเป็นระยะเวลานานได้

ตัวย่อ: ↑ = เพิ่มขึ้น; ↓ = ลดลง; ↔ = ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ; AUC = พื้นที่ใต้กราฟระหว่าง
ความเข้มข้นกับเวลา; C_{max} = ความเข้มข้นสูงสุดที่วัดได้

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลด้านผลของ dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine ต่อการเจริญพันธุ์ในมนุษย์เพศชายหรือ
หญิง การศึกษาในสัตว์ไม่บ่งชี้ถึงผลของ dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine ต่อการเจริญพันธุ์ในเพศ
ชายหรือหญิง (โปรดดู ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

การใช้ยาในสตรีมีครรภ์

ยังมีข้อจำกัดในการใช้ *TRIUMEQ* ในสตรีมีครรภ์ ควรใช้ *TRIUMEQ* ในระหว่างการตั้งครรภ์เฉพาะเมื่อ
ประเมินแล้วว่าประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจจะเกิดกับทารกในครรภ์ (foetus)

ข้อมูลจากยาเดี่ยว

ในสองการศึกษาใหญ่เพื่อสำรวจผลกระทบต่อการใช้กำเนิดใน Botswana (Tsepamo) และ Eswatini ซึ่งมี
จำนวนผู้หญิงมากกว่า 14,000 รายที่ได้รับการรักษาด้วยยาที่มี dolutegravir เมื่อปฏิสนธิ โดยไม่พบความเสี่ยงที่
เพิ่มขึ้นของการเกิด neural tube defects จากการได้รับ dolutegravir เมื่อปฏิสนธิ ข้อมูลจากการศึกษา Tsepamo
แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างที่มีนัยสำคัญต่อความชุกของ neural tube defects ในทารกที่มารดาได้รับยา

dolutegravir เมื่อปฏิสนธิ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสชนิดไม่มี dolutegravir เมื่อปฏิสนธิ หรือเมื่อเปรียบเทียบกับมารดาที่ไม่มีเชื้อ HIV ข้อมูลจากการศึกษา Eswatini แสดงให้เห็นว่าอัตราของการเกิด neural tube defects ระหว่างทารกที่มารดาได้รับยา dolutegravir ตั้งแต่ปฏิสนธิใกล้เคียงกัน เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่มีเชื้อ HIV การศึกษาเหล่านี้หักล้างข้อค้นพบจากการวิเคราะห์เบื้องต้นของการศึกษา Tsepamo ซึ่งชี้ให้เห็นถึงความเสี่ยงที่อาจเพิ่มขึ้น ทั้งนี้ข้อมูลที่วิเคราะห์จนถึงปัจจุบันจากการศึกษาเหล่านี้ และแหล่งข้อมูลอื่นๆ ไม่สนับสนุนความสัมพันธ์เชิงสาเหตุระหว่าง dolutegravir และ neural tube defects

ในการศึกษา Tsepamo ซึ่งมีจำนวนการได้รับยา dolutegravir มากกว่า 9,460 ครั้งในช่วงปฏิสนธิ พบว่าความชุกของ neural tube defects ในทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับยา dolutegravir ตั้งแต่ปฏิสนธิอยู่ที่ 0.11% ซึ่งเท่ากับความชุกในทารกที่คลอดจากมารดาที่ใส่ยาที่ไม่มี dolutegravir (0.11%) และไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากความชุกในทารกที่คลอดจากมารดาที่ไม่มีเชื้อ HIV (0.07%)

ในการศึกษา Eswatini ซึ่งมีจำนวนการได้รับยา dolutegravir มากกว่า 4,800 ครั้งในช่วงปฏิสนธิ พบว่าความชุกของ neural tube defects ในทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับยา dolutegravir ตั้งแต่ปฏิสนธิอยู่ที่ 0.08% ซึ่งเท่ากับความชุกในทารกที่คลอดจากมารดาที่ไม่มีเชื้อ HIV (0.08%)

อุบัติการณ์ของ neural tube defects ในกลุ่มประชากรอยู่ระหว่าง 0.5 - 1 รายต่อทารกแรกคลอดที่มีชีวิต 1,000 ราย ความชุกของ neural tube defects ในทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับยา dolutegravir ตั้งแต่ปฏิสนธิในการศึกษาทั้งสองนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากอัตราเริ่มต้นทั้งในมารดาที่ไม่มีเชื้อ HIV หรือกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสอื่นๆ

ข้อมูลที่วิเคราะห์จาก Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) ซึ่งมีการใส่ยา dolutegravir มากกว่า 870 ครั้ง ยา abacavir มากกว่า 1,450 ครั้ง และยา lamivudine มากกว่า 5,600 ครั้งในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ไม่ได้บ่งชี้ถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของความพิการแต่กำเนิดที่สำคัญเมื่อเทียบกับอัตราเริ่มต้น (โปรดดูการศึกษาทางคลินิก)

ข้อมูลจากมารดาที่ได้รับยาช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สองและสาม จำนวนทารกมากกว่า 1,000 รายบ่งชี้ว่าไม่มีหลักฐานของความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากผลข้างเคียงในการเกิด

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ ไม่พบผลกระทบต่อการพัฒนาของตัวอ่อน รวมถึง neural tube defects (โปรดดู ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

Dolutegravir ผ่านทางรกมนุษย์ได้อย่างง่ายดาย ในสตรีมีครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV ค่ามัธยฐาน (ช่วง) ความเข้มข้นของ dolutegravir ในสายสะดือของทารกในครรภ์เท่ากับ 1.28 (1.21 ถึง 1.28) เท่าเมื่อเทียบกับความเข้มข้นในพลาสมาส่วนปลายของมารดา

มีข้อมูลไม่เพียงพอเกี่ยวกับผลกระทบของ dolutegravir ต่อทารกแรกเกิด

มีรายงานของการเพิ่มขึ้นของระดับแลคเตทในซีรัมเล็กน้อยและชั่วคราวซึ่งอาจเกิดเนื่องจากการทำงานของ mitochondria ผิดปกติ ในเด็กแรกเกิดและทารกที่ได้รับยายับยั้ง nucleoside reverse transcriptase (NRTI) ผ่านทางมดลูกหรือช่วงใกล้คลอด ยังไม่ทราบถึงความสัมพันธ์ทางคลินิกของการเพิ่มขึ้นชั่วคราวของระดับแลคเตทในซีรัม นอกจากนี้ยังมีรายงานซึ่งพบได้น้อยของการมีพัฒนาการที่ล่าช้า อาการชัก และโรคทางระบบประสาท อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์เชิงเหตุผลระหว่างอาการเหล่านี้และการได้รับยากลับ NRTI ผ่านทางมดลูกหรือช่วงใกล้คลอด ข้อมูลเหล่านี้ไม่มีผลต่อคำแนะนำในปัจจุบันในการใช้ยาต้านเรโทรไวรัสในหญิงตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก

Lamivudine และ abacavir พบความเกี่ยวข้องกับการค้นพบต่างๆ ในการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ (โปรดดู ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก)

การใช้ยาในสตรีระหว่างให้นมบุตร

ผู้เชี่ยวชาญด้านสุขภาพแนะนำว่าหากเป็นไปได้ผู้หญิงที่ติดเชื้อ HIV ไม่ควรเลี้ยงบุตรด้วยน้ำนมตนเองเพื่อหลีกเลี่ยงการแพร่เชื้อ HIV ในกรณีที่ไม่สามารถให้นมผสมได้ ควรปฏิบัติตามคำแนะนำในการให้นมบุตรและการรักษาที่เป็นทางการของแต่ละท้องถิ่นเมื่อต้องพิจารณาให้นมแม่ในระหว่างได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัส

Dolutegravir ถูกขับออกมาในน้ำนมของมนุษย์ในปริมาณเล็กน้อย ในการศึกษาแบบ open-label randomised ในสตรีมีครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยให้การรักษาด้วยยา dolutegravir จนถึงสองสัปดาห์หลังคลอด ค่ามัธยฐาน (ช่วง) อัตราส่วนของ dolutegravir ในน้ำนมมารดาต่อพลาสมาของมารดา คือ 0.033 (0.021 ถึง 0.050)

ในการศึกษาหนึ่งภายหลังจากการรับประทาน lamivudine ขนาด 150 มก. วันละสองครั้ง แบบให้ยาซ้ำ (ให้ร่วมกับยา zidovudine ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง) หรือ lamivudine ขนาด 300 มก. วันละ 2 ครั้ง พบว่า lamivudine ถูกขับออกทางน้ำนมมนุษย์ได้ (0.5 ถึง 8.2 ไมโครกรัม/มล.) โดยมีความเข้มข้นใกล้เคียงกับที่พบในซีรัม ในการศึกษาอื่นหลังจากการรับประทาน lamivudine ขนาด 150 มก. วันละ 2 ครั้ง แบบให้ยาซ้ำ (ให้ร่วมกับ zidovudine 300 มก. หรือให้ในรูปแบบยาผสม COMBID300 หรือ TRIZIVIR) พบว่าอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาในน้ำนมต่อพลาสมาของมารดาอยู่ในช่วงระหว่าง 0.6 และ 3.3 ในการศึกษาหนึ่งหลังจากการรับประทาน abacavir ขนาด 300 มก. วันละสองครั้ง (ให้ในรูปแบบยาผสม TRIZIVIR) แบบให้ยาซ้ำ พบว่าอัตราส่วนระหว่างความเข้มข้นของยาในน้ำนมต่อพลาสมาของมารดาเป็น 0.9 ยังไม่มีการทำการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของการรับประทาน abacavir วันละครั้ง ค่ามัธยฐานของความเข้มข้นในซีรัมของ lamivudine ในทารกอยู่ในช่วงระหว่าง 18 และ 28 นาโนกรัม/มล. ซึ่งในอีกการศึกษาหนึ่งตรวจไม่พบ (ความไวของการวิเคราะห์เท่ากับ 7 นาโนกรัม/มล.) ทารกส่วนใหญ่ (8 ใน 9 ราย) มีระดับ abacavir ที่ตรวจวัด

ไม่ได้ (ความไวของการวิเคราะห์เท่ากับ 16 นาโนกรัม/มล.) ไม่มีการตรวจวัดระดับของ carbovir และ lamivudine triphosphate (เมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ abacavir และ lamivudine) ภายในเซลล์ในทารกที่รับประทานน้ำนมมารดา ดังนั้นจึงยังไม่ทราบความสัมพันธ์ทางคลินิกของความเข้มข้นในซีรัมของสารประกอบตั้งต้นที่วัดได้

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี้และการทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของ dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine ต่อความสามารถในการขับขี้หรือการทำงานกับเครื่องจักร จากเภสัชวิทยาของยาเหล่านี้ไม่คาดว่าจะมีผลที่เป็นอันตรายต่อการทำกิจกรรมเหล่านี้ ควรคำนึงถึงสถานะทางคลินิกของผู้ติดเชื้อและลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ของ TRIUMEQ เมื่อพิจารณาถึงความสามารถในการขับขี้หรือการทำงานกับเครื่องจักรของผู้ติดเชื้อ

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

TRIUMEQ ประกอบด้วย dolutegravir, abacavir และ lamivudine ดังนั้นอาจคาดการณ์ถึงอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับยาเหล่านี้ได้ สำหรับหลายๆ อาการไม่พึงประสงค์ที่แสดงไว้ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าสัมพันธ์กับตัวยาออกฤทธิ์ ผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ อีกหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ HIV หรือเป็นผลจากกระบวนการของโรคที่เป็นอยู่

อาการไม่พึงประสงค์หลายอย่าง (คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ไข้ ง่วงซึม ผื่น) ที่ระบุไว้เกิดขึ้นได้บ่อยในผู้ติดเชื้อที่เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อ abacavir ดังนั้นผู้ติดเชื้อที่มีอาการใดๆ เหล่านี้ควรได้รับการตรวจประเมินอย่างระมัดระวังว่าเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินนี้หรือไม่ หากผู้ติดเชื้อหยุดใช้ยา TRIUMEQ เนื่องจากเกิดอาการใดๆ เหล่านี้และมีการตัดสินใจที่จะกลับมาใช้ยา abacavir อีก ควรดำเนินการภายใต้การดูแลของแพทย์โดยตรง (โปรดดู ข้อควรพิจารณาเป็นพิเศษหลังจากการหยุดยา TRIUMEQ ใน คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

อาการไม่พึงประสงค์สำหรับ dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine แสดงไว้ในตารางด้านล่างตามระบบอวัยวะของร่างกายของ MedDRA และความถี่ของการเกิด คำจำกัดความของความถี่ คือ

พบบ่อยมาก	≥ 1 ใน 10
พบบ่อย	≥ 1 ใน 100 ถึง < 1 ใน 10
พบบ่อยน้อย	≥ 1 ใน 1,000 ถึง < 1 ใน 100
พบน้อย	≥ 1 ใน 10,000 ถึง < 1 ใน 1,000
พบน้อยมาก	< 1 ใน 10,000 รวมทั้งรายงานเดี่ยวๆ

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิกของ *TRIUMEQ* ยังคงมีจำกัด อาการไม่พึงประสงค์ที่พบของยาสูตรผสมของ dolutegravir ร่วมกับ abacavir/lamivudine ในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิกระยะ IIIb ถึงระยะ IIIc โดยทั่วไปสอดคล้องกับรูปแบบอาการไม่พึงประสงค์สำหรับยา dolutegravir, abacavir และ lamivudine แต่ละตัว อย่างไรก็ตามพบอาการไม่พึงประสงค์ต่อไปนี้ที่เกิดขึ้นจากการรักษาทั่วไปด้วยยาสูตรผสมแต่ไม่ได้อยู่ในเอกสารกำกับยาสำหรับยาแต่ละตัว:

- ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้: ท้องอืด โรคกรดไหลย้อน อาหารไม่ย่อย
- ความผิดปกติของระบบประสาท: ง่วงนอน
- ความผิดปกติทางจิต: ฝันร้ายและความผิดปกติของการนอนหลับ
- ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ: ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงและน้ำตาลในเลือดสูง

นอกจากนี้ยังพบอาการเหนื่อยล้าและนอนไม่หลับจาก dolutegravir ร่วมกับ abacavir/lamivudine บ่อยกว่าเมื่อเทียบกับจากยาแต่ละตัว ความถี่สำหรับอาการเหนื่อยล้าและนอนไม่หลับของยาสูตรผสมอยู่ในกลุ่ม ‘พบบ่อยมาก’ (ก่อนหน้านี้ความถี่ในการเกิดอาการนี้จากยาแต่ละตัวหรือกับ dolutegravir อยู่ในกลุ่ม ‘พบบ่อย’) ไม่มีความแตกต่างระหว่างยาสูตรผสมและยาแต่ละตัวในแง่ของความรุนแรงสำหรับอาการไม่พึงประสงค์ใดๆ ที่พบ

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่สัมพันธ์กับตัวยาแต่ละตัวใน *TRIUMEQ* ซึ่งมาจากประสบการณ์ในการศึกษาทางคลินิก

ระบบอวัยวะของร่างกาย	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudine
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง			พบไม่บ่อย: จำนวนนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ โลหิตจาง จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	พบไม่บ่อย: ปฏิกริยาภูมิไวเกิน (โปรดรู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา) ภาวะ Immune Reconstitution Syndrome (โปรดรู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)	พบบ่อย: ปฏิกริยาภูมิไวเกินต่อยา (โปรดรู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)	

ระบบอวัยวะของร่างกาย	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudine
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ		พบบ่อย: ไม่อยากอาหาร	
ความผิดปกติทางจิต	พบบ่อย: นอนไม่หลับ ฝันผิดปกติ ซึมเศร้า วิตกกังวล พบไม่บ่อย: มีความคิดที่จะฆ่าตัวตายหรือพยายามที่จะฆ่าตัวตาย (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื่อที่มีประวัติของภาวะซึมเศร้าหรืออาการป่วยทางจิตมาก่อน)		
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบบ่อยมาก: ปวดศีรษะ พบบ่อย: เวียนศีรษะ	พบบ่อย: ปวดศีรษะ	พบบ่อย: ปวดศีรษะ
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้	พบบ่อยมาก: คลื่นไส้ ท้องเสีย พบบ่อย: อาเจียน ท้องอืด ปวดท้อง ปวดท้องส่วนบน มวนท้อง	พบบ่อย: คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย	พบบ่อย: คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องส่วนบน ท้องเสีย
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	พบไม่บ่อย: ตับอักเสบ		พบไม่บ่อย: เอนไซม์ตับ (AST, ALT) เพิ่มขึ้นชั่วคราว
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	พบบ่อย: ผื่น คัน		พบบ่อย: ผื่น
ความผิดปกติโดยทั่วไปและสถานะของบริเวณที่หย่า	พบบ่อย: เหนื่อยล้า	พบบ่อย: ไข้ ง่วงซึม เหนื่อยล้า	พบบ่อย: เหนื่อยล้า อ่อนเพลีย ไข้

การเปลี่ยนแปลงในการทดสอบเคมีทางห้องปฏิบัติการ

เกิดการเพิ่มขึ้นของ creatinine ในซีรัมภายในสัปดาห์แรกของการรักษาด้วย dolutegravir และคงระดับอยู่ตลอด 96 สัปดาห์ ในการศึกษา ING114467 พบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้นเฉลี่ย 12.6 ไมโครโมล/ลิตร หลังจาก 96 สัปดาห์ ของการรักษา การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่จัดว่าเกี่ยวข้องกับทางคลินิกเนื่องจากค่าเหล่านี้ไม่ได้สะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองที่ glomerulus (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์ – ผลต่อการทำงานของไต)

พบการเพิ่มขึ้นของค่าบิลิรูบินทั้งหมดเพียงเล็กน้อย (โดยไม่มีอาการดีซ่าน) ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir และ raltegravir (แต่ไม่ใช่ในกลุ่ม efavirenz) การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่จัดว่าเกี่ยวข้องกับทางคลินิกเนื่องจากค่าเหล่านี้จะสะท้อนถึงการแข่งขันระหว่าง dolutegravir และ unconjugated bilirubin สำหรับกลไกการขจัดยาปกติ (UGT1A1) (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ - เมตาบอลิซึม)

มีรายงานการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ creatine phosphokinase (CPK) โดยไม่มีอาการแสดงจากการรักษาด้วย dolutegravir ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับการออกกำลังกาย

กลุ่มผู้ติดเชื้อเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกถึงผลของ TRIUMEQ ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเด็ก มีการตรวจสอบการใช้ยาแต่ละตัวในวัยรุ่นอายุ 12 ถึง 18 ปี

จากข้อมูลการใช้ dolutegravir เดี่ยวๆ ร่วมกับยาต้านเรโทรไวรัสอื่นๆ ในการรักษาวัยรุ่น (อายุ 12 ปี ถึงน้อยกว่า 18 ปี) ที่มีอยู่จำกัด ไม่พบชนิดของอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมจากที่พบในกลุ่มผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่

มีการตรวจสอบการใช้ยา ABC และ 3TC แต่ละตัวแยกจากกันและแบบ dual nucleoside backbone ในการรักษาโดยการให้ยาด้านเรโทรไวรัสรวมกันเพื่อรักษาผู้ติดเชื้อเด็กที่ติดเชื้อ HIV ที่ไม่เคยหรือเคยได้รับ ART มาก่อน (ข้อมูลการใช้ยา ABC และ 3TC ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 3 เดือน มีจำกัด) ไม่พบชนิดของอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมจากที่พบในกลุ่มผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่

ข้อมูลหลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด

นอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์ที่รวมอยู่จากข้อมูลการศึกษาทางคลินิก พบอาการไม่พึงประสงค์ที่แสดงไว้ในตารางที่ 5 ด้านล่าง ระหว่างการใช้ยา dolutegravir, abacavir, lamivudine หรือยาสูตรผสม DTG/ABC/3TC หลังได้รับการอนุมัติให้วางจำหน่ายในตลาดแล้ว อาการเหล่านี้ได้รับคัดเลือกให้รวมอยู่ด้วยเนื่องจากมีโอกาสที่จะมีสาเหตุจาก dolutegravir, abacavir และ/หรือ lamivudine

ตารางที่ 5 อาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมาจากประสบการณ์การใช้หลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด

ระบบอวัยวะของร่างกาย	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudine
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง			พบน้อยมาก: ภาวะ pure red cell aplasia
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ		พบบ่อย: ภาวะ hyperlactataemia พบน้อย: ภาวะ lactic acidosis	พบบ่อย: ภาวะ hyperlactataemia พบน้อย: ภาวะ lactic acidosis
ความผิดปกติของระบบประสาท			พบน้อยมาก: การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ มีรายงานการเกิดโรคของระบบประสาทส่วนปลายแม้ว่าความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับยาจะยังไม่ชัดเจน
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้		พบน้อย: ตับอ่อนอักเสบ แต่ความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับ abacavir ยังไม่ชัดเจน	พบน้อย: เอนไซม์ amylase ในซีรัมเพิ่มขึ้น ตับอ่อนอักเสบ แม้ว่าความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับ lamivudine จะยังไม่ชัดเจน
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง		พบบ่อย: ผื่น (โดยไม่มีอาการทั่วร่างกาย) พบน้อยมาก: ผื่น erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis	พบบ่อย: ผื่นร่วง
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูกโครงร่าง และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	พบบ่อย: ปวดข้อ พบบ่อย: ปวดกล้ามเนื้อ		พบบ่อย: ปวดข้อ ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ พบน้อย: ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย
Investigations	พบบ่อย: น้ำหนักเพิ่มขึ้น		

ระบบอวัยวะของร่างกาย	Dolutegravir	Abacavir	Lamivudine
อาการไม่พึงประสงค์ที่พบหลังยา DTG/ABC/3TC FDC ออกวางจำหน่ายในตลาด			
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	พบน้อย: ตับวายเฉียบพลัน		

¹ภาวะ lactic acidosis (โปรดดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา)

ลักษณะของอาการไม่พึงประสงค์ที่ได้รับคัดเลือก

ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (โปรดดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา):

ทั้ง abacavir และ dolutegravir สัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (HSR) ซึ่งพบจาก abacavir ได้บ่อยกว่า ปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่พบสำหรับผลิตภัณฑ์ยาเหล่านี้แต่ละตัว (ตามรายละเอียดด้านล่าง) มีลักษณะบางอย่างร่วมกัน เช่น มีไข้ และ/หรือ ผื่นร่วมกับอาการอื่นๆ ซึ่งบ่งชี้ถึงความเกี่ยวข้องกันหลายอวัยวะ ระยะเวลาจนเกิดอาการโดยทั่วไปคือ 10-14 วัน สำหรับทั้งปฏิกิริยาที่สัมพันธ์กับ abacavir และ dolutegravir ถึงแม้ว่าปฏิกิริยาต่อ abacavir อาจเกิดขึ้นที่เวลาใดก็ได้ระหว่างการรักษา

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อ dolutegravir:

อาการได้แก่ ผื่น อาการผิดปกติของร่างกายโดยรวม และบางครั้งเกิดการกำเริบของอวัยวะ ได้แก่ ปฏิกิริยาที่ตับอย่างรุนแรง

ปฏิกิริยาภูมิไวเกินต่อ abacavir:

อาการและอาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (HSR) นี้แสดงรายการไว้ด้านล่าง อาการเหล่านี้ค้นพบมาจากการศึกษาทางคลินิกหรือการติดตามหลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด อาการที่มีรายงานในผู้ติดเชื้ออย่างน้อย 10% ที่เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินเป็นตัวหนา

ผู้ติดเชื้อเกือบทุกรายที่เกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจะมีไข้ และ/หรือผื่น (มักพบแบบผื่นราพร้อมกับตุ่มเล็กๆ หรือผื่นแบบลมพิษ) เป็นส่วนหนึ่งของอาการ อย่างไรก็ตามปฏิกิริยาสามารถเกิดขึ้นได้โดยไม่มีผื่นหรือไข้ อาการสำคัญอื่นๆ ได้แก่ อาการทางกระเพาะอาหารและลำไส้ ระบบทางเดินหายใจ หรืออาการผิดปกติของร่างกายโดยรวม เช่น ง่วงซึม และอ่อนเพลีย

ผิวหนัง:	ผื่น (มักพบแบบผื่นราพร้อมกับตุ่มเล็กๆ หรือผื่นแบบลมพิษ)
ทางเดินอาหาร:	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง ปากเปื่อย
ทางเดินหายใจ:	หายใจลำบาก ไอ เจ็บคอ กลุ่มอาการระบบทางเดินหายใจเฉียบพลัน ผู้ใหญ่ ระบบหายใจล้มเหลว

อาการอื่นๆ:	ไข้ เหนื่อยล้า อ่อนเพลีย บวม น้ำ โรคของต่อมน้ำเหลือง ความดันโลหิตต่ำ เชื้อบูตาอักเสบ อาการแพ้ยาแบบ anaphylaxis
ระบบประสาท/อาการทางจิต:	ปวดศีรษะ การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ
ระบบโลหิต:	ลิมโฟไซต์ต่ำ
ตับ/ตับอ่อน:	ค่าทดสอบการทำงานของตับสูงขึ้น ภาวะตับวาย
กล้ามเนื้อและกระดูกโครงร่าง:	ปวดกล้ามเนื้อ กล้ามเนื้อสลายตัวซึ่งพบได้น้อย ปวดข้อ เอนไซม์ creatinine phosphokinase สูงขึ้น
ระบบปัสสาวะ:	ค่า creatinine สูงขึ้น ภาวะไตวาย

การเริ่มให้ยา abacavir อีกครั้งหลังจากเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจาก abacavir แล้วจะมีผลให้อาการต่างๆ กลับมาเป็นอีกภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมง ปฏิกิริยาภูมิไวเกินที่กลับเป็นซ้ำนี้อาจรุนแรงกว่าครั้งแรกและอาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในขั้นที่เป็นอันตรายต่อชีวิตและอาจเสียชีวิตได้ ปฏิกิริยาต่างๆ เกิดขึ้นไม่บ่อยหลังจากเริ่มใช้ยา abacavir อีกครั้งในผู้ติดเชื้อที่เคยมีอาการหลักของปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (โปรดดู ด้านบน) เพียงอาการเดียวก่อนที่จะหยุดยา abacavir และมีโอกาสน้อยมากที่จะพบในผู้ติดเชื้อที่เริ่มใช้ยาอีกครั้งโดยไม่เคยมีอาการของปฏิกิริยาภูมิไวเกินมาก่อน (เช่น ผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับการพิจารณาว่าทนต่อยา abacavir ได้)

สำหรับรายละเอียดด้านการดูแลรักษาทางคลินิกในกรณีที่สงสัยว่าเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินจาก abacavir โปรดดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการแสดงและอาการ

ปัจจุบันประสบการณ์เกี่ยวกับการได้รับ dolutegravir เกินขนาดยังมีอยู่อย่างจำกัด จากประสบการณ์ที่มีอยู่จำกัดของการได้รับยาขนาดสูงเพียงครั้งเดียว (ขนาดยาถึง 250 มก. ในอาสาสมัครสุขภาพดี) ไม่พบอาการแสดงหรืออาการอย่างเฉพาะเจาะจงนอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้

ไม่พบอาการแสดงหรืออาการอย่างเฉพาะเจาะจงนอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้หลังจากได้รับ abacavir หรือ lamivudine เกินขนาดอย่างเฉียบพลัน

การรักษา

การรักษาเพิ่มเติมควรเป็นไปตามการบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำของศูนย์พิษวิทยาของประเทศที่มี

หากเกิดการได้รับยาเกินขนาดขึ้น ผู้ติดเชื้อควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการติดตามอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น เนื่องจาก lamivudine ถูกกำจัดออกได้โดยการฟอกเลือดสามารถใช้ในการทำ continuous haemodialysis ในการรักษาการได้รับยาเกินขนาดถึงแม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาถึงเรื่องนี้ ยังไม่

ทราบว่า abacavir สามารถถูกกำจัดออกโดยการทำ peritoneal dialysis หรือ haemodialysis ได้หรือไม่ เนื่องจาก dolutegravir จับกับ โปรตีนในพลาสมาได้สูง ยาจึงไม่น่าที่จะถูกกำจัดได้มากโดยการฟอกเลือด

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

กลไกการออกฤทธิ์

dolutegravir ยับยั้ง HIV integrase โดยการจับกับตำแหน่งออกฤทธิ์ของ integrase และขัดขวางขั้นตอนการย้ายสาย DNA ของกระบวนการ retroviral Deoxyribonucleic acid (DNA) integration ซึ่งจำเป็นสำหรับวงจรการจำลองตัวของเชื้อ HIV การวิเคราะห์ strand transfer biochemical assay โดยใช้ HIV-1 integrase บริสุทธิ์ และ pre-processed substrate DNA ได้ผล IC_{50} เป็น 2.7 และ 12.6 นาโนโมลาร์ ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir แยกตัวอย่างช้าๆ ออกมาจากตำแหน่งออกฤทธิ์ของ wild type integrase-DNA complex (ค่าครึ่งชีวิต 71 ชม.)

abacavir และ lamivudine เป็นยากลุ่ม NRTI และมีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเชื้อ HIV-1 และ HIV-2 อย่างเฉพาะเจาะจง ทั้ง abacavir และ lamivudine ถูกเมตาบอไลต์ตามลำดับกันโดยเอนไซม์ kinase ในเซลล์ ไปเป็น triphosphate (TP) แต่ละตัวซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์และมีค่าครึ่งชีวิตในเซลล์ยาวนานขึ้นซึ่งสนับสนุนการให้ยาวันละครั้ง (โปรดดู คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์: การกำจัดยา) lamivudine-TP และ carbovir-TP (ยาในรูปแบบ triphosphate ที่มีฤทธิ์ของ abacavir) เป็น substrate และเป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขันของ HIV reverse transcriptase (RT) อย่างไรก็ตามฤทธิ์ในการต้านไวรัสหลักของยาทั้งสองคือโดยการรวมตัวกันของยาในรูปแบบ monophosphate เข้าในสาย DNA ของไวรัสทำให้การสร้างสายสิ้นสุด abacavir และ lamivudine triphosphate แสดงความชอบจับกับ host cell DNA polymerase น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มเพื่อศึกษาช่วงขนาดยา ผู้ติดเชื้อ HIV 1 ที่ได้รับการรักษาด้วย dolutegravir เพียงอย่างเดียว (ING111521) แสดงการออกฤทธิ์ต้านไวรัสอย่างรวดเร็วและเป็นแบบขึ้นกับขนาดยา โดยมี HIV-1 RNA ลดลงจากค่าเริ่มต้นถึงวันที่ 11 โดยเฉลี่ยเป็น 1.5, 2.0 และ 2.5 log₁₀ สำหรับ dolutegravir 2 มก. 10 มก. และ 50 มก. วันละครั้ง ตามลำดับ การตอบสนองในการต้านไวรัสนี้จะคงอยู่นาน 3-4 วัน หลังการให้ยาครั้งสุดท้ายในกลุ่มที่ได้รับยา 50 มก.

ฤทธิ์ต้านไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง

เซลล์ peripheral blood mononuclear (PBMC) ที่ทำให้ติดเชื้อ HIV-1 สายพันธุ์ BaL หรือ HIV-1 สายพันธุ์ NL432 มีค่า DTG IC_{50} เป็น 0.51 และ 0.53 นาโนโมลาร์ ตามลำดับ และเซลล์ MT-4 ที่ทำให้ติดเชื้อ HIV-1 สายพันธุ์ IIB ได้ผล IC_{50} เป็น 0.71 และ 2.1 นาโนโมลาร์

เมื่อทำการทดสอบ dolutegravir ใน PBMC assays กับกลุ่มเชื้อที่ประกอบด้วย HIV-1 ที่แยกได้จากทางคลินิก 24 ตัว [group M (clade A, B, C, D, E, F และ G) และ group O] และ HIV-2 ที่แยกได้จากทางคลินิก 3 ตัว ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ IC_{50} เป็น 0.20 นาโนโมลาร์ และ IC_{50} มีค่าตั้งแต่ 0.02-2.14 นาโนโมลาร์ สำหรับ HIV-1 ในขณะที่ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ IC_{50} เป็น 0.18 นาโนโมลาร์ และ IC_{50} มีค่าตั้งแต่ 0.09-0.61 นาโนโมลาร์ สำหรับ HIV-2 isolates

ฤทธิ์ต้านไวรัสเมื่อให้ยาร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่นๆ

ไม่มียาดังกล่าวที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อ HIV ที่ออกฤทธิ์ต้าน dolutegravir (การประเมินใน *in vitro* ทำในรูปแบบ checkerboard โดยทำร่วมกับ stavudine, abacavir, efavirenz, nevirapine, lopinavir, amprenavir, enfuvirtide, maraviroc, adefovir และ raltegravir) นอกจากนี้ยาต้านไวรัสที่ไม่ได้มีฤทธิ์ต้านเชื้อ HIV (ribavirin) ก็ไม่ปรากฏว่ามีผลต่อการออกฤทธิ์ของ dolutegravir

ฤทธิ์ต้านเรโทรไวรัสของ abacavir ในเซลล์เพาะเลี้ยงไม่ถูกออกฤทธิ์ต้านเมื่อให้ร่วมกับยากลุ่ม nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTIs) ได้แก่ didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, tenofovir, zalcitabine หรือ zidovudine ยากลุ่ม non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) ได้แก่ nevirapine หรือ ยากลุ่ม protease inhibitor (PI) ได้แก่ amprenavir ไม่พบผลต้านการออกฤทธิ์ใน *in vitro* กับ lamivudine และยาต้านเรโทรไวรัสตัวอื่นๆ (ทดสอบกับ abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine และ zidovudine)

ผลของซีรัมและโปรตีนในซีรัมของมนุษย์

ค่า IC_{90} (PA- IC_{90}) ที่ปรับตามโปรตีนใน PBMCs สำหรับ dolutegravir มีค่าประมาณ 64 นาโนกรัม/มล. ความเข้มข้นต่ำสุดของ dolutegravir ขนาด 50 มก. ให้ครั้งเดียวในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยใช้ยายับยั้ง integrase มาก่อนคือ 1.20 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งสูงกว่าค่า PA- IC_{90} จากการประมาณ 19 เท่า การศึกษาการจับกับโปรตีนในพลาสมาใน *in vitro* บ่งชี้ว่าที่ความเข้มข้นสำหรับการรักษา abacavir จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ได้ต่ำถึงปานกลาง (~49%) lamivudine แสดงให้เห็นว่ามีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรงตลอดช่วงขนาดยาสำหรับการรักษาและมีการจับกับโปรตีนในพลาสมาต่ำ (น้อยกว่า 36%)

การดื้อยาในการทดลอง *in vitro* (dolutegravir)

เชื้อที่แยกมาจาก HIV-1 ตามธรรมชาติ: ไม่พบไวรัสที่ดื้อต่อ dolutegravir อย่างมากในช่วงการทำ passage 112 วัน ของสายพันธุ์ IIB โดยพบว่ามีความ fold change (FC) สูงสุด 4.1 เท่า สำหรับกลุ่มเชื้อไวรัสที่ดื้อยาหลังจากทำ passage ซึ่งมีการแทนที่ตำแหน่ง conserved IN positions S153Y และ S153F การทำ passage ของเชื้อ HIV-1 ตามธรรมชาติสายพันธุ์ NL432 ซึ่งมี dolutegravir ร่วมด้วยคัดเลือกสำหรับการแทนที่ E92Q (passage population virus FC=3.1) และ G193E (passage population virus FC=3.2) ในวันที่ 56 การทำ

เชื้อที่แยกออกมาที่คือต่อ abacavir อาจมีความไวน้อยลงต่อ lamivudine การใช้ยาร่วมกันของ abacavir/lamivudine แสดงให้เห็นว่ามีการลดลงของความไวต่อไวรัสที่มีการแทนที่ K65R ทั้งที่ร่วมหรือไม่ ร่วมกับการแทนที่ M184V/I และต่อไวรัสที่มีการแทนที่ L74V และ M184V/I

ผลต่อ electrocardiogram

ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม placebo-controlled, cross-over อาสาสมัครสุขภาพดี 42 คน ได้รับยาหลอก, dolutegravir 250 มก. ชนิดยาน้ำแขวนตะกอน (ระดับยาในระบบไหลเวียนประมาณ 3 เท่า ของขนาดยา 50 มก. วันละครั้งที่ steady state) และ moxifloxacin (400 มก. เป็นตัวควบคุมที่มีฤทธิ์) โดยการรับประทานครั้ง เดียวแบบสุ่มลำดับ dolutegravir ไม่ทำให้ QTc interval ยาวนานขึ้นใน 24 ชม. หลังจากให้ยา หลังจาก ปรับตาม baseline และยาหลอก ค่าเฉลี่ยสูงสุดของการเปลี่ยนแปลง QTc ตามวิธี Fridericia correction (QTcF) เป็น 1.99 มิลลิวินาที (1-sided 95% upper CI: 4.53 มิลลิวินาที)

ไม่มีการทำการศึกษาแบบเดียวกันนี้กับ abacavir หรือ lamivudine

ผลต่อการทำงานของไต

มีการประเมินผลของ dolutegravir ต่อการขจัด creatinine ในซีรัม (CrCl) อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (GFR) โดยใช้ iohexol เป็น probe และ effective renal plasma flow (ERPF) โดยใช้ para-aminohippurate (PAH) เป็น probe ในการศึกษาทางคลินิกแบบ open-label, randomized, 3 arm, parallel, placebo-controlled ในอาสาสมัครสุขภาพดี 37 คน ที่ได้รับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้ง (จำนวน 12 ราย) 50 มก. วันละ 2 ครั้ง (จำนวน 13 ราย) หรือยาหลอกวันละครั้ง (จำนวน 12 ราย) นาน 14 วัน พบการลดลงปานกลางของค่า CrCl จาก dolutegravir ภายในสัปดาห์แรกของการรักษาซึ่งสอดคล้องกับที่พบในการศึกษาทางคลินิก dolutegravir ทั้งสองขนาดยาไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อ GFR หรือ ERPF ข้อมูลเหล่านี้สนับสนุนการศึกษา *in vitro* ซึ่งบ่งชี้ว่าการเพิ่มขึ้นของ creatinine เล็กน้อยที่พบในการศึกษาทางคลินิกเกิดขึ้นเนื่องจากการยับยั้งที่ไม่ใช่ทางพยาธิวิทยาต่อ organic cation transporter 2 (OCT2) ใน proximal renal tubules ซึ่งลดการหลั่ง creatinine ทางท่อไต

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

ยาเม็ด TRIUMEQ มีชีวสมมูลย์กับการให้ยาเม็ด TIVICAY ร่วมกับ KIVEXA ซึ่งแสดงให้เห็นในการศึกษา ชีวสมมูลย์แบบ 2-way crossover โดยการให้ยาครั้งเดียวของ TRIUMEQ (ขณะท้องว่าง) เทียบกับยาเม็ด dolutegravir 50 มก. 1 เม็ด ร่วมกับยาเม็ด abacavir 600 มก./lamivudine 300 มก. 1 เม็ด (ขณะท้องว่าง) ใน อาสาสมัครสุขภาพดี (จำนวน 62 ราย) ในอีกกลุ่ม cohort ที่แยกต่างหากไม่พบผลที่มีนัยสำคัญทางคลินิกของ อาหารที่มีไขมันสูงต่อปริมาณยาในร่างกายของ dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine ผลเหล่านี้บ่งชี้ว่า สามารถให้ TRIUMEQ พร้อมอาหารหรือขณะท้องว่างก็ได้

คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir, lamivudine และ abacavir แสดงไว้ด้านล่าง

การดูดซึม

dolutegravir, abacavir และ lamivudine ถูกดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังจากให้ยาโดยการรับประทาน ยังไม่มีการศึกษาถึงชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของ dolutegravir ชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของ abacavir และ lamivudine ชนิดรับประทานในผู้ใหญ่เป็น 83% และ 80-85% ตามลำดับ ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ความเข้มข้นในซีรัมถึงจุดสูงสุด (t_{max}) คือประมาณ 2-3 ชม. (หลังจากให้ยาชนิดเม็ด) สำหรับ dolutegravir 1.5 ชม. สำหรับ abacavir และ 1.0 ชม. สำหรับ lamivudine

หลังจากการให้ยาโดยการรับประทานซ้ำหลายครั้งของ dolutegravir 50 มก. วันละครั้ง ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของพารามิเตอร์ต่างๆ ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ steady state คือ AUC_{24} 53.6 ไมโครกรัม*ชม./มล., C_{max} 3.67 ไมโครกรัม/มล. และ C_{24} 1.11 ไมโครกรัม/มล. หลังจากให้ยา abacavir 600 มก. โดยการรับประทานครั้งเดียว ค่า C_{max} เฉลี่ยเป็น 4.26 ไมโครกรัม/มล. และ AUC_{∞} เฉลี่ยเป็น 11.95 ไมโครกรัม*ชม./มล. หลังจากการให้ยาโดยการรับประทานซ้ำหลายครั้งของ lamivudine 300 มก. วันละครั้ง นาน 7 วัน ค่า C_{max} เฉลี่ยที่ steady-state เป็น 2.04 ไมโครกรัม/มล. และ AUC_{24} เฉลี่ยเป็น 8.87 ไมโครกรัม*ชม./มล.

การกระจายยา

ปริมาณการกระจายยาที่ปรากฏของ dolutegravir (หลังจากให้น้ำแขวนตะกอนโดยการรับประทาน, Vd/F) มีค่าประมาณ 12.5 ลิตร การศึกษาการให้ยา abacavir และ lamivudine โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแสดงว่ามีปริมาณการกระจายยาที่ปรากฏเป็น 0.8 และ 1.31 ลิตร/กก. ตามลำดับ

dolutegravir จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ได้สูง (ประมาณ 99.3%) ตามข้อมูลจากการทดลอง *in vitro* การจับกับโปรตีนในพลาสมาของ dolutegravir ไม่ขึ้นกับความเข้มข้น สัดส่วนระหว่างความเข้มข้นของสารกัมมันตรังสีที่สัมพันธ์กับยาในเลือดทั้งหมดและในพลาสมามีค่าเฉลี่ยระหว่าง 0.441-0.535 ซึ่งบ่งชี้ว่าสารกัมมันตรังสีกับเซลล์เม็ดเลือดมีความสัมพันธ์กันเพียงเล็กน้อย คาดว่าส่วนของ dolutegravir ที่อยู่ในรูปอิสระในพลาสมามีประมาณ 0.2-1.1% ในอาสาสมัครสุขภาพดี มีประมาณ 0.4-0.5% ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง และมีประมาณ 0.8-1.0% ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง และเป็น 0.5% ในผู้ติดเชื้อ HIV-1 การศึกษาการจับกับโปรตีนในพลาสมาในการทดลอง *in vitro* บ่งชี้ว่า abacavir จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ได้ต่ำถึงปานกลาง (ประมาณ 49%) ที่ความเข้มข้นสำหรับการรักษา lamivudine มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรงตลอดช่วงขนาดยาสำหรับการรักษาและแสดงการจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ต่ำ (น้อยกว่า 36%)

พบ dolutegravir, abacavir และ lamivudine ปรากฏอยู่ในน้ำไขสันหลัง (CSF) ในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน 12 ราย ที่ได้รับแผนการรักษาที่ประกอบด้วย dolutegravir ร่วมกับ abacavir/lamivudine เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ความเข้มข้นของ dolutegravir ในน้ำไขสันหลังมีค่าเฉลี่ย 15.4 นาโนกรัม/มล. ที่สัปดาห์ที่ 2 และเป็น 12.6 นาโนกรัม/มล. ที่สัปดาห์ที่ 16 มีช่วงตั้งแต่ 3.7 ถึง 23.2 นาโนกรัม/มล. (เปรียบเทียบกับได้กับความ

เข้มข้นของยาในรูปแบบที่ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา) สัดส่วนของความเข้มข้นของ DTG ในน้ำไขสันหลังต่อพลาสมาอยู่ในช่วง 0.11-2.04% ความเข้มข้นของ dolutegravir ในน้ำไขสันหลังมีค่าเกินค่า IC_{50} ซึ่งสนับสนุนค่ามัธยฐานของการลดลงจากค่าตั้งต้นของ HIV-1 RNA ในน้ำไขสันหลัง 2.2 log หลังจากการรักษาานาน 2 สัปดาห์ และ 3.4 log หลังจาก 16 สัปดาห์ (โปรดดู *คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์*) การศึกษาของ abacavir พบว่าสัดส่วนของ AUC ใน CSF ต่อในพลาสมาอยู่ระหว่าง 30-44% ค่าที่พบของความเข้มข้นสูงสุดเป็น 9 เท่าของค่า IC_{50} ของ abacavir ซึ่งมีค่า 0.08 ไมโครกรัม/มล. หรือ 0.26 ไมโครโมลาร์ เมื่อให้ abacavir ขนาด 600 มก. วันละ 2 ครั้ง ค่าเฉลี่ยของสัดส่วนของความเข้มข้นของ lamivudine ใน CSF/ซีรัม ที่ 2-4 ชม. หลังจากให้ยาโดยการรับประทานเป็นประมาณ 12% ยังไม่ทราบถึงปริมาณที่แท้จริงของ lamivudine ที่ผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และความสัมพันธ์กับประสิทธิผลของยาทางคลินิก

พบ dolutegravir ได้ในทางเดินของอวัยวะสืบพันธุ์ของผู้หญิงและผู้ชาย ค่า AUC ในของเหลวใน cervicovaginal เนื้อเยื่อที่ปากมดลูก และเนื้อเยื่อที่ช่องคลอดเป็น 6-10% ซึ่งสอดคล้องกับในพลาสมาที่ steady-state ค่า AUC เป็น 7% ในน้ำอสุจิและ 17% ในเนื้อเยื่อของลำไส้ส่วนปลายซึ่งสอดคล้องกับในพลาสมาที่ steady-state

เมตาบอลิซึม

dolutegravir ถูกเมตาบอลิซึมผ่าน UGT1A1 เป็นส่วนใหญ่และผ่าน CYP3A เป็นส่วนน้อย (9.7% ของขนาดยาทั้งหมดที่ให้ออกในการศึกษา mass balance ในมนุษย์) dolutegravir เป็นสารหลักที่ไหลเวียนในพลาสมา มีการกำจัดออกทางไตในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ต่ำ (<1% ของขนาดยา) 53% ของขนาดยาที่ให้โดยการรับประทานทั้งหมดถูกขับออกมาในอุจจาระในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงซึ่งยังไม่ทราบว่าทั้งหมดหรือบางส่วนมาจากยาที่ไม่ถูกดูดซึมหรือการขับออกมาทางน้ำดีในรูปแบบ glucuronidate conjugate ซึ่งสามารถสลายตัวต่อไปเป็นสารตั้งต้นในลำไส้ 31% ของขนาดยาที่ให้โดยการรับประทานทั้งหมดถูกขับออกมาในปัสสาวะในรูปแบบของสารประกอบ ether glucuronide (18.9% ของขนาดยาทั้งหมด) สารเมตาบอลิซึม N-dealkylation (3.6% ของขนาดยาทั้งหมด) และสารเมตาบอลิซึมที่เกิดจาก oxidation ที่ benzylic carbon (3.0% ของขนาดยาทั้งหมด)

abacavir ถูกเมตาบอลิซึมส่วนใหญ่ที่ตับ โดยน้อยกว่า 2% ของยาที่ให้จะถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม กลไกหลักของเมตาบอลิซึมในมนุษย์คือโดยเอนไซม์ alcohol dehydrogenase และโดยกระบวนการ glucuronidation เกิดเป็น 5'-carboxylic acid และ 5'-glucuronide ซึ่งเท่ากับประมาณ 66% ของขนาดยาที่ให้ สารเมตาบอลิซึมเหล่านี้จะถูกขับออกทางปัสสาวะ

เมตาบอลิซึมของ lamivudine เป็นเส้นทางรองของการกำจัดยา lamivudine ถูกขับออกในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงโดยการขับออกทางไตเป็นส่วนใหญ่ lamivudine มีโอกาสที่จะเกิดอันตรกิริยาทางเมตาบอลิซึมต่ำเนื่องจากเกิดเมตาบอลิซึมที่ตํ่า (น้อยกว่า 10%)

การกำจัดยา

dolutegravir มีค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาประมาณ 14 ชม. และมีค่าการขจัดยาที่ปรากฏ (CL/F) 0.56 ลิตร/ชม.

ค่าครึ่งชีวิตโดยเฉลี่ยของ abacavir มีค่าประมาณ 1.5 ชั่วโมง ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของค่าครึ่งชีวิตการกำจัดออกของ carbovir-TP ในเซลล์ที่ steady-state เป็น 20.6 ชม. ไม่พบการสะสมของยาอย่างมีนัยสำคัญหลังการให้ยา abacavir 300 มก. ซ้ำหลายครั้งโดยการรับประทานวันละ 2 ครั้ง การกำจัด abacavir อาศัยกระบวนการเมตาบอลิซึมที่ตับและตามด้วยการขับสารเมตาบอไลต์ออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ประมาณ 83% ของขนาดยา abacavir ที่ให้จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปสารเมตาบอไลต์และในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง ยาส่วนที่เหลือจะถูกกำจัดออกทางอุจจาระ

ค่าครึ่งชีวิตของการกำจัดยาของ lamivudine ที่พบคือ 18-19 ชม. สำหรับผู้ติดเชื้อที่ได้รับ lamivudine 300 มก. วันละครั้งมีค่าครึ่งชีวิตการกำจัดยาในเซลล์ของ lamivudine-TP ยาวนานขึ้นเป็น 16-19 ชม. ค่าการขจัดยาจากระบบร่างกายของ lamivudine มีค่าประมาณ 0.32 ลิตร/ชม./กก. ซึ่งส่วนใหญ่โดยการขจัดยาทางไต (มากกว่า 70%) ผ่านทาง organic cationic transport system

ผู้ติดเชื้อกลุ่มพิเศษ

เด็ก

ในการศึกษาในเด็กซึ่งประกอบด้วยผู้ติดเชื้อวัยรุ่นอายุ 12-18 ปี จำนวน 23 ราย ที่ติดเชื้อ HIV-1 ซึ่งเคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัสมาก่อน มีการประเมินเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir ในผู้ติดเชื้อวัยรุ่น 10 ราย แสดงให้เห็นว่า dolutegravir 50 มก. วันละครั้งส่งผลให้มีปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียนในผู้ติดเชื้อเด็กเทียบเคียงได้กับที่พบในผู้ใหญ่ที่ได้รับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้ง (ตารางที่ 6)

ตารางที่ 6 พารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของเด็ก (n = 10)

อายุ/น้ำหนัก	ขนาดยา dolutegravir	ค่าประมาณของพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir ค่าเฉลี่ยทางเรขาคณิต (CV%)		
		AUC ₍₀₋₂₄₎ ไมโครกรัม*ชม./มล.	C _{max} ไมโครกรัม/มล.	C ₂₄ ไมโครกรัม/มล.
12 ถึง <18 ปี ≥ 40 กก. ^a	50 มก. วันละครั้ง ^a	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)

^a มีผู้ติดเชื้อหนึ่งรายหนัก 37 กก. ได้รับขนาดยา 35 มก. วันละครั้ง

มีข้อมูลเพียงจำกัดในวัยรุ่นที่ได้รับ abacavir 600 มก. และ lamivudine 300 มก. ต่อวัน ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เทียบเคียงกันได้กับที่มีรายงานในผู้ใหญ่

ผู้สูงอายุ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มผู้ติดเชื้อของ dolutegravir โดยใช้ข้อมูลผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 แสดงว่าอายุไม่มีผลเกี่ยวข้องกับทางคลินิกต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียน

มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับ dolutegravir, abacavir และ lamivudine เพียงจำกัดในอาสาสมัครอายุ >65 ปี

ผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่อง

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้มาสำหรับ dolutegravir, abacavir และ lamivudine เดียวๆ จากข้อมูลที่ได้รับสำหรับ abacavir ไม่แนะนำให้ใช้ *TRIUMEQ* ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางและรุนแรง abacavir ส่วนใหญ่ถูกเมตาบอลิซึมที่ตับ มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ abacavir ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย (Child-Pugh score 5-6) ผลการศึกษาแสดงว่ามีการเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 1.89 เท่าในค่า AUC และ 1.58 เท่าในค่าครึ่งชีวิตของ abacavir โรคตับไม่ได้ทำให้ค่า AUC ของสารเมตาบอลิท์ต่างๆ เปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตามพบว่าการเกิดสารเมตาบอลิท์และการขจัดออกของสารดังกล่าวมีอัตราช้าลง อาจจำเป็นต้องลดขนาดยาของ abacavir ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อย ดังนั้นจึงต้องใช้ยา *ZIAGENAVIR* แยกต่างหากในการรักษาผู้ติดเชื้อเหล่านี้ ยังไม่มีการศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์ของ abacavir ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางหรือรุนแรง คาดว่าความเข้มข้นของ abacavir ในพลาสมาของผู้ติดเชื้อเหล่านี้จะมีความแปรปรวนและเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ จึงไม่แนะนำให้ใช้ *TRIUMEQ* ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางและรุนแรง

ข้อมูลที่ได้มาสำหรับ lamivudine ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางถึงรุนแรงและสำหรับ dolutegravir ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางแสดงว่าการทำงานของตับบกพร่องไม่มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ dolutegravir ถูกเมตาบอลิซึมและกำจัดออกโดยตับเป็นส่วนใหญ่ ในการศึกษาเปรียบเทียบผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh category B) 8 ราย กับกลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ใหญ่สุขภาพดีที่มีลักษณะสอดคล้องกัน 8 ราย ปริมาณยาในระบบไหลเวียนของ dolutegravir 50 มก. ครั้งเดียวมีค่าใกล้เคียงกันระหว่างสองกลุ่มนี้ ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของภาวะการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรงต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir

ผู้ติดเชื้อที่การทำงานของไตบกพร่อง

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้มาสำหรับ dolutegravir, abacavir และ lamivudine เดียวๆ ไม่ควรใช้ *TRIUMEQ* ในผู้ติดเชื้อที่มีการจัด creatinine น้อยกว่า 50 มล./นาที เนื่องจากจำเป็นต้องลดขนาดยาของ lamivudine ในขณะที่ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ dolutegravir หรือ abacavir ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของไตบกพร่อง ดังนั้นควรใช้ยา *EPIVIR* แยกต่างหากสำหรับรักษาผู้ติดเชื้อเหล่านี้

การศึกษาของ lamivudine แสดงว่าความเข้มข้นในพลาสมา (AUC) เพิ่มขึ้นในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของไตผิดปกติเนื่องจากการกำจัดลดลง

abacavir ถูกเมตาบอลิซึมที่ตับเป็นส่วนใหญ่ โดยมี abacavir ประมาณ 2% ถูกขับออกมาในปัสสาวะในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลง เกณฑ์จลนศาสตร์ของ abacavir ในผู้ติดเชื้อที่เป็นโรคไตระยะสุดท้ายคล้ายคลึงกับในผู้ติดเชื้อที่มีการทำงานของไตเป็นปกติ

การขจัดยาทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นกลไกรองในการกำจัด dolutegravir มีการศึกษาถึงเกณฑ์จลนศาสตร์ของ dolutegravir ในอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (CrCl <30 มล./นาที) ไม่พบความแตกต่างทางเกณฑ์จลนศาสตร์ที่มีความสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (CrCl <30 มล./นาที) และอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีลักษณะสอดคล้องกัน มีข้อมูลเพียงจำกัดจากการศึกษาถึง dolutegravir ในผู้ติดเชื้อที่ฟอกไตแต่ไม่คาดว่าจะทำให้มีความแตกต่างของปริมาณยาในระบบไหลเวียน

Polymorphisms ในเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมยา

ไม่มีหลักฐานว่า polymorphisms ตามปกติของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมยาจะเปลี่ยนแปลงเกณฑ์จลนศาสตร์ของ dolutegravir ในขนาดที่มีความสำคัญทางคลินิก ในการวิเคราะห์ meta-analysis โดยใช้ตัวอย่างทาง pharmacogenomics ที่เก็บจากการศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ที่มี genotypes เป็น UGT1A1 (จำนวน 7 ราย) ซึ่งจัดว่ามีเมตาบอลิซึมของ dolutegravir ได้ไม่ดีจะมีการขจัดยา dolutegravir ต่ำกว่า 32% และมีค่า AUC สูงกว่า 46% เมื่อเทียบกับผู้ที่มี genotypes ที่สัมพันธ์กับเมตาบอลิซึมเป็นปกติผ่านทาง UGT1A1 (จำนวน 41 ราย) polymorphisms ของ CYP3A4, CYP3A5 และ NR1I2 ไม่เกี่ยวข้องกับความแตกต่างของเกณฑ์จลนศาสตร์ของ dolutegravir

เพศ

ปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียนของอาสาสมัครสุขภาพดีเพศหญิงจะสูงกว่าเพศชายเล็กน้อย (ประมาณ 20%) จากข้อมูลที่ได้จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี (ผู้ชาย 17 ราย ผู้หญิง 24 ราย) การวิเคราะห์เกณฑ์จลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรโดยใช้ข้อมูลรวมทางเกณฑ์จลนศาสตร์จากการศึกษาทางคลินิก ระยะ IIIb และระยะ III ในผู้ใหญ่แสดงว่าไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกของเพศต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียน

ค่าพารามิเตอร์ทางเกณฑ์จลนศาสตร์ตามผลของเพศไม่บ่งชี้ว่าจะต้องปรับขนาดยา dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine

เชื้อชาติ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากร โดยใช้ข้อมูลรวมทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาทางคลินิกในระยะ IIIb และระยะ III ในผู้ใหญ่แสดงว่าไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกของเชื้อชาติต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียน เภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir หลังการให้ยาโดยการรับประทานครั้งเดียวแก่อาสาสมัครชาวญี่ปุ่นจะใกล้เคียงกับค่าที่พบในอาสาสมัครชาวตะวันตก (อเมริกา)

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ตามผลของเชื้อชาติไม่บ่งชี้ว่าจะต้องปรับขนาดยา dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine

การติดเชื้อมาร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรบ่งชี้ว่าการติดเชื้อมาร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียน มีข้อมูลเพียงจำกัดเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของอาสาสมัครที่มีการติดเชื้อมาร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี (โปรดดู คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา สำหรับการให้ TRIUMEQ ในผู้ติดเชื้อมาร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี)

การศึกษาทางคลินิก

ในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัส

ประสิทธิผลของ TRIUMEQ ในผู้ติดเชื้อ HIV ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัสมาจากการวิเคราะห์ข้อมูลจาก 3 การศึกษา ได้แก่ SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) และ FLAMINGO (ING114915)

ในการศึกษา SINGLE ผู้ติดเชื้อ 833 ราย ถูกสุ่มและได้รับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้งร่วมกับ fixed-dose abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC) หรือ fixed-dose efavirenz-tenofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) อย่างน้อย 1 โดส ขณะเริ่มต้นการศึกษา ค่ามัธยฐานของอายุของผู้ติดเชื้อเป็น 35 ปี เป็นผู้หญิง 16% ไม่ใช่คนผิวขาว 32% มีการติดเชื้อมาร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 7% และเป็น CDC Class C 4% ลักษณะเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มการรักษา ผลลัพธ์ด้านไวรัสวิทยา (รวมทั้งผลลัพธ์โดยใช้ baseline covariates ที่สำคัญ) แสดงไว้ด้านล่าง

ตารางที่ 7 ผลลัพธ์ด้านไวรัสวิทยาของการสุ่มให้การรักษาของการศึกษา SINGLE ที่ 48 สัปดาห์ (วิธี snapshot algorithm)

	48 สัปดาห์	
	DTG 50 มก. + ABC/3TC วันละครั้ง N = 414	EFV/TDF/FTC วันละครั้ง N = 419
HIV-1 RNA < 50 copies/มล.	88%	81%
ความแตกต่างของการรักษา*	7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
Virologic non response†	5%	6%
ไม่มีข้อมูลทางไวรัสวิทยาในช่วงสัปดาห์ที่ 48	7%	13%
เหตุผล		
หยุดการศึกษา/ยาที่ศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์หรือเสียชีวิต‡	2%	10%
หยุดการศึกษา/ยาที่ศึกษาเนื่องจากเหตุผลอื่นๆ§	5%	3%
ข้อมูลหายในช่วงเวลาดังกล่าวแต่ยังทำการศึกษาอยู่	0	<1%
HIV-1 RNA <50 copies/มล. โดย baseline covariates		
Viral Load ในพลาสมาที่ baseline (copies/มล.)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
จำนวน CD4+ ที่ baseline (เซลล์/ มม.³)		
<200	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
200 ถึง <350	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥350	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
เพศ		
ผู้ชาย	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
ผู้หญิง	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
เชื้อชาติ		
คนผิวขาว	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
แอฟริกัน-อเมริกัน/เชื้อสายแอฟริกัน/อื่นๆ	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
อายุ (ปี)		
<50	319 / 361 (88%)	302 / 375 (81%)
≥50	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* ปรับตาม baseline stratification factors

† รวมทั้งผู้ติดเชื้อที่หยุดการรักษาก่อนสัปดาห์ที่ 48 เนื่องจากขาดหรือสูญเสียประสิทธิผลในการรักษา และผู้ติดเชื้อที่มี ≥ 50 copies ในช่วง 48 สัปดาห์

‡ รวมทั้งผู้ติดเชื้อที่หยุดการรักษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์หรือเสียชีวิตที่เวลาใดๆ ตั้งแต่วันที่ 1 จนถึงช่วงการวิเคราะห์ สัปดาห์ที่ 48 หากทำให้ไม่มีข้อมูลด้านไวรัสวิทยาต่อการรักษาในระหว่างช่วงการวิเคราะห์

§ รวมทั้งเหตุผลต่างๆ ได้แก่ ถอนการยินยอมเข้าร่วมการศึกษา ขาดการติดตาม ย้าย ไม่เป็นไปตามโปรโตคอล

หมายเหตุ: ABC/3TC = abacavir 600 มก., lamivudine 300 มก. ในรูปแบบของ Kivexa/Epzicom ขนาดรวมกันคงที่ (FDC)

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 มก., tenofovir 300 มก., emtricitabine 200 มก. ในรูปแบบของ Atripla FDC.

N = จำนวนผู้ติดเชื้อในแต่ละกลุ่มการรักษา

การวิเคราะห์ปฐมภูมิ 48 สัปดาห์ ในการศึกษา SINGLE ส่วนของผู้ติดเชื้อที่มีการกดค่าทางไวรัสวิทยา (HIV-1 RNA < 50 copies/มล.) ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir + ABC/3TC (88%) เหนือกว่าในกลุ่ม EFV/TDF/FTC (81%), $p=0.003$ โดยพบความแตกต่างของการรักษาที่คล้ายกันนี้ในอาสาสมัครที่กำหนดโดยระดับ HIV RNA ที่ baseline ($<$ หรือ $> 100,000$ copies/มล.) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ในการกดไวรัส เป็น 28 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir + ABC/3TC และเป็น 84 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ EFV/TDF/FTC ($p<0.0001$) การเปลี่ยนแปลงเฉลี่ยที่ปรับค่าแล้วของจำนวนเซลล์ CD4+ T จากค่าตั้งต้นเป็น 267 เซลล์/ลูกบาศก์เมตร ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir + ABC/3TC และเป็น 208 เซลล์/ลูกบาศก์เมตร ในกลุ่มที่ได้รับ EFV/TDF/FTC ในการศึกษา SINGLE ที่สัปดาห์ที่ 48 [ความแตกต่างระหว่างกลุ่มการรักษาที่ปรับค่าแล้ว (95% CI) เป็น 58.9 เซลล์ (33.4-84.4 เซลล์), $p<0.001$] ทั้งการวิเคราะห์ระยะเวลาที่ใช้ในการกดไวรัสและการเปลี่ยนแปลงจากค่าตั้งต้นถูกกำหนดไว้ก่อนแล้วและปรับสำหรับความหลากหลาย

ที่สัปดาห์ที่ 96 80% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ใช้แผนการให้ยา DTG + ABC/3TC มีการกดค่าทางไวรัสวิทยา (< 50 copies/มล.) เทียบกับ 72% ของผู้เข้าร่วมการศึกษาในกลุ่มที่ใช้ EFV/TDF/FTC [แตกต่าง และ 95% CI; 8.0% (+2.3% ถึง +13.8%); ความแตกต่างใน endpoint ยังคงมีนัยสำคัญทางสถิติ [$p=0.006$] การตอบสนองที่สูงกว่าในทางสถิติต่อ DTG + ABC/3TC เป็นผลมาจากการถอนตัวเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ซึ่งไม่ขึ้นกับ viral load strata

ที่สัปดาห์ที่ 144 ของการศึกษาใน open-label phase การกดค่าทางไวรัสวิทยายังคงเดิม กลุ่มที่ใช้ dolutegravir + ABC/3TC (71%) เหนือกว่ากลุ่มที่ใช้ EFV/TDF/FTC (63%) โดยมีความแตกต่างของการรักษาเป็น 8.3 (2.0, 14.6)

ในการศึกษา SPRING-2 ผู้ใหญ่ 822 ราย ถูกสุ่มและได้รับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้งหรือ raltegravir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง อย่างน้อย 1 โด๊ส ซึ่งการให้ยาทั้งสองแบบให้ร่วมกับ fixed-dose dual NRTI therapy (ABC/3TC หรือ TDF/FTC) จากอาสาสมัครเหล่านี้ 169 จาก 411 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir และ 164 จาก 411 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ raltegravir กำลังได้รับ ABC/3TC เป็น background regimen ขณะเริ่มต้น

การศึกษา ค่ามัธยฐานของอายุของผู้ติดเชื้อเป็น 36 ปี เป็นผู้หญิง 14% ไม่ใช่คนผิวดำ 15% มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและ/หรือซี 12% และเป็น CDC Class C 2% ลักษณะเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มการรักษา การกดค่าทางไวรัสวิทยาโดยรวม (HIV-1 RNA <50 copies/มล.) ที่พบจาก background regimen ทั้งสองแบบในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir (88%) ไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ raltegravir (85%) ที่ 48 สัปดาห์ ความแตกต่างของสัดส่วนที่ปรับค่าแล้วและ 95% CI เป็น 2.5 (-2.2, 7.1) ที่ 96 สัปดาห์ การกดค่าทางไวรัสวิทยาในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir (81%) ยังคงไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ raltegravir (76%) ความแตกต่างของสัดส่วนที่ปรับค่าแล้วและ 95% CI เป็น 4.5 (-1.1, 10.0) อัตราการตอบสนองที่ 48 สัปดาห์ (และ 96 สัปดาห์) เป็น 86% (และ 74%) สำหรับ dolutegravir + ABC/3TC และ 87% (และ 76%) สำหรับ raltegravir + ABC/3TC ตามลำดับ

ในทั้งการศึกษา SINGLE และ SPRING-2 การกดค่าทางไวรัสวิทยา (HIV-1 RNA <50 copies/มล.) ในการรักษาไม่แตกต่างกันมากเมื่อเปรียบเทียบจากลักษณะเบื้องต้นต่างๆ (เพศ เชื้อชาติ และอายุ)

ตลอด 96 สัปดาห์ ในการศึกษา SINGLE และ SPRING-2 ไม่พบเชื้อที่มีการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยับยั้ง integrase หรือเกิดการดื้อต่อการรักษาใน background therapy ในกลุ่มที่ให้ dolutegravir ร่วมด้วย ในการศึกษา SPRING-2 มีผู้ติดเชื้อ 4 ราย ในกลุ่ม raltegravir สัมهلวนในการรักษาจากการเกิด major NRTI mutation และมีผู้ติดเชื้อ 1 ราย เกิดการดื้อต่อ raltegravir ส่วนในการศึกษา SINGLE มีผู้ติดเชื้อ 6 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ EFV/TDF/FTC สัมهلวนต่อการรักษาจากการกลายพันธุ์ที่สัมพันธ์กับการดื้อต่อ NNRTI และผู้ติดเชื้อ 1 รายเกิด major NRTI mutation

ในการศึกษา FLAMINGO ซึ่งเป็นการศึกษาแบบเปิดฉลากและตัวควบคุมเป็นยาที่มีฤทธิ์ ผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัส 485 ราย ถูกสุ่มและได้รับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้งหรือ darunavir/ritonavir (DRV/r) 800 มก./100 มก. วันละครั้ง อย่างน้อย 1 โด๊ส ซึ่งการให้ยาทั้งสองแบบให้ร่วมกับ fixed-dose dual NRTI therapy (ABC/3TC หรือ TDF/FTC) จากอาสาสมัครเหล่านี้ 33% ในทั้งสองกลุ่มกำลังได้รับ ABC/3TC เป็น background regimen ขณะเริ่มต้นการศึกษา ค่ามัธยฐานของอายุของผู้ติดเชื้อเป็น 34 ปี เป็นผู้หญิง 15% ไม่ใช่คนผิวดำ 28% มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีและ/หรือซี 10% และเป็น CDC Class C 3% ลักษณะเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกันระหว่างกลุ่มการรักษา การกดค่าทางไวรัสวิทยาโดยรวม (HIV-1 RNA <50 copies/มล.) ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir (90%) เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับ DRV/r (83%) ที่ 48 สัปดาห์ ความแตกต่างของสัดส่วนที่ปรับค่าแล้วและ 95% CI เป็น 7.1 (+0.9 +13.2) [p=0.025] ที่ 96 สัปดาห์ การกดค่าทางไวรัสวิทยาในกลุ่ม dolutegravir (80%) เหนือกว่าในกลุ่ม DRV/r (68%) ค่ามัธยฐานของระยะเวลาที่ใช้ในการกดไวรัสเป็น 28 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ DTG และเป็น 85 วัน ในกลุ่มที่ได้รับ DRV/r (p<0.001) อัตราการตอบสนองที่ 48 สัปดาห์ เป็น 90% สำหรับ dolutegravir + ABC/3TC และ 85% สำหรับ DRV/r/ABC/3TC และที่ 96 สัปดาห์ เป็น 82% สำหรับ dolutegravir + ABC/3TC และ 75% สำหรับ DRV/r/ABC/3TC ไม่มีอาสาสมัครในการศึกษานี้ที่เกิดการกลายพันธุ์ไปดื้อต่อการรักษา

มีการแสดงถึงการตอบสนองทางไวรัสวิทยาที่คงอยู่ได้ในการศึกษา SPRING-1 (ING112276) ซึ่งมีผู้ติดเชื้อ 88% ที่ได้รับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้ง (จำนวน 51 ราย) มี HIV-1 RNA <50 copies/มล. เปรียบเทียบกับผู้ติดเชื้อ 72% ในกลุ่ม efavirenz (จำนวน 50 ราย) ที่ 96 สัปดาห์ ไม่พบเชื้อที่มีการกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยาที่ยับยั้ง integrase หรือเกิดการดื้อต่อการรักษาใน background therapy จากการให้ dolutegravir 50 มก. วันละครั้ง ตลอด 96 สัปดาห์

ผู้ติดเชื้อเพศหญิงที่ไม่เคยใช้ยาต้านเรโทรไวรัสมาก่อน

ในการศึกษา ARIA (ING117172) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, open-label, active-controlled, multicenter, parallel group, non-inferiority ในผู้ติดเชื้อเพศหญิงที่ติดเชื้อ HIV-1 จำนวน 499 รายซึ่งไม่เคยใช้ยาต้านเรโทรไวรัสมาก่อนถูกสุ่มแบบ 1:1 เพื่อรับยา DTG/ABC/3TC FDC 50 มก./600 มก./300 มก. หรือ atazanavir 300 มก. ร่วมกับ ritonavir 100 มก. ร่วมกับ tenofovir disoproxil fumarate/ emtricitabine 300 มก./200 มก. (ATV+RTV+TDF/FTC FDC) วันละครั้ง ลักษณะทางกายภาพของผู้ติดเชื้อทั้งสองกลุ่มมีความคล้ายคลึงกัน ค่ามัธยฐานของอายุของผู้ติดเชื้อเป็น 37 ปี เป็นคนผิวดำ 45% คนแอฟริกัน-อเมริกัน/เชื้อสายแอฟริกัน/อื่นๆ 42% ไม่มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี 93% และเป็น CDC Class A 84%

ที่ 48 สัปดาห์ การกกดค่าทางไวรัสวิทยาโดยรวม (HIV-1 RNA <50 copies/มล.) ในกลุ่มที่ได้รับ DTG/ABC/3TC FDC (82%) เหนือกว่ากลุ่มที่ได้รับ ATV+RTV+TDF/FTC FDC (71%) ความแตกต่างของสัดส่วนที่ปรับค่าแล้วและ 95% CI เป็น 10.5 (3.1% ถึง 17.8%) [p=0.005]

ผู้ติดเชื้อที่เคยใช้ยาต้านเรโทรไวรัส

ประสิทธิผลของ TRIUMEQ ยังได้รับการสนับสนุนโดยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, international, double-blind, active-controlled ชื่อ SAILING (ING11762) ด้วย

ในการศึกษา SAILING ผู้ใหญ่ 719 ราย ที่ติดเชื้อ HIV-1 ที่เคยได้รับยาต้านเรโทรไวรัสแต่ไม่เคยใช้ยาต้าน integrase มาก่อนถูกสุ่มและได้รับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้ง หรือ raltegravir 400 มก. วันละ 2 ครั้ง ร่วมกับ background regimen (BR) ประกอบด้วยยา 2 ชนิด (รวมทั้งยาที่มีฤทธิ์สมบูรณอย่างน้อย 1 ตัว) ซึ่งเลือกโดยผู้วิจัย ขณะตั้งต้นการศึกษาค่ามัธยฐานของอายุของผู้ติดเชื้อเป็น 43 ปี เป็นผู้หญิง 32% ไม่ใช่คนผิวดำ 50% มีการติดเชื้อร่วมกับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและ/หรือซี 16% และถูกจัดอยู่ในกลุ่ม CDC Class C 46% ผู้ติดเชื้อทั้งหมดมีการดื้อต่อยาต้านเรโทรไวรัสอย่างน้อย 2 ประเภท และผู้ติดเชื้อ 49% มีการดื้อต่อยาต้านเรโทรไวรัสอย่างน้อย 3 ประเภท ขณะตั้งต้นการศึกษา การกกดค่าทางไวรัสวิทยา (HIV-1 RNA <50 copies/มล.) ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir (71%) เหนือกว่าในทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ raltegravir (64%) ที่ สัปดาห์ที่ 48 (p=0.030) ผลการกกดค่าทางไวรัสวิทยา (HIV-1 RNA < 50 copies/มล.) ในการรักษาไม่แตกต่างกันมากเมื่อเปรียบเทียบจากลักษณะเบื้องต้นต่างๆ ได้แก่ เพศ เชื้อชาติ และ HIV sub type

ในการศึกษา STRIIVING (201147) ที่ 48 สัปดาห์ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, open-label, active-controlled, multicenter, non-inferiority ในผู้ติดเชื้อ HIV-1 จำนวน 555 รายและมีค่าทางไวรัสวิทยาโดยรวม ถูกกด (HIV-1 RNA <50 copies/มล.) จะได้รับการสุ่มแบบ 1:1 เพื่อรับยาต้านเรโทรไวรัสตามแผนการรักษาเดิม (ยา NRTI 2 ตัวร่วมกับ PI, NNRTI, หรือ INI อย่างใดอย่างหนึ่ง) หรือ เปลี่ยนไปรับยา ABC/DTG/3TC FDC วันละครั้ง (Early switch)

อาสาสมัครส่วนใหญ่ในประชากรกลุ่ม intent-to-treat exposed (ITT-E) เป็นคนผิวขาว (65%) และเป็นเพศชาย (86%) ค่ามัธยฐานของอายุของผู้ติดเชื้อเป็น 45 ปี (ช่วงอายุระหว่าง 22-80 ปี) ขณะเริ่มต้นการศึกษาอาสาสมัคร 31% มี CD4+ counts of <500 cell/mm³ โดยสรุปอาสาสมัครส่วนใหญ่ไม่มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี และซี (93%) และเป็น CDC Class A 73% และได้รับการบ่งชี้ว่ามีกิจกรรมทางเพศกับเพศเดียวกันซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของการติดเชื้อ HIV (72%)

การกดค่าทางไวรัสวิทยาโดยรวม (HIV-1 RNA <50 copies/มล.) ในกลุ่มที่ได้รับ ABC/ DTG/3TC FDC (85%) ไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาต้านเรโทรไวรัสตามแผนการรักษาเดิม (88%) ที่ 24 สัปดาห์ ความแตกต่างของสัดส่วนที่ปรับค่าแล้วและ 95% CI (ABC/ DTG/3TC vs กลุ่มที่ได้รับยาต้านเรโทรไวรัสตามแผนการรักษาเดิม) เป็น 3.4%; 95% CI: [-9.1, 2.4] หลังจาก 24 สัปดาห์ ผู้ติดเชื้อทั้งหมดได้เปลี่ยนไปรับยา ABC/DTG/3TC FDC วันละครั้ง (Late switch)

ที่ 48 สัปดาห์ ทั้งกลุ่มที่ได้รับยาแบบ Early และ Late switch พบการกดค่าทางไวรัสวิทยาค้ำยคลึงกัน

ในการศึกษา CAL30001 และ ESS30008 พบว่าการใช้ ABC/3TC และ ABC + 3TC ร่วมในสูตรการรักษา ร่วมกับยาต้านไวรัสหลายชนิด มีประสิทธิภาพในการกดการกดไวรัสในผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับการรักษาและมีอัตราการเกิดการกลายพันธุ์ไปคือต่อการรักษาต่ำ

Antiretroviral Pregnancy Registry

APR ได้รับรายงานมากกว่า 1,300 ราย ของการใช้ dolutegravir ระหว่างการตั้งครรภ์ที่ส่งผลต่อทารกแรกคลอดที่มีชีวิต โดยประกอบด้วยการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกมากกว่า 870 รายและการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สามมากกว่า 500 รายโดยพบความผิดปกติแต่กำเนิด 29 รายและ 25 รายตามลำดับ ความชุก (95% CI) ของความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกแรกคลอดที่มีชีวิตจากการใช้ dolutegravir ระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก คือ 3.3% (2.2%, 4.7%) และในการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สาม คือ 5.0% (3.2%, 7.3%)

APR ได้รับรายงานตามแผนที่วางไว้มากกว่า 2,800 ราย ของการใช้ abacavir ระหว่างการตั้งครรภ์ที่ส่งผลต่อทารกแรกคลอดที่มีชีวิต โดยประกอบด้วยการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกมากกว่า 1,450 รายและการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สามมากกว่า 1,350 รายโดยพบความผิดปกติแต่กำเนิด 47 รายและ 41 รายตามลำดับ ความชุก (95% CI) ของความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกแรกคลอดที่มีชีวิตจากการใช้ abacavir ระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก คือ 3.2% (2.4%, 4.3%) และในการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สาม คือ 3.0% (2.2%, 4.1%)

APR ได้รับรายงานมากกว่า 13,000 ราย ของการใช้ lamivudine ระหว่างการตั้งครรภ์ที่ส่งผลต่อทารกแรกคลอดที่มีชีวิต ประกอบด้วยการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกมากกว่า 5,600 รายและการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/

สามมากกว่า 7,500 รายโดยพบความผิดปกติแต่กำเนิด 173 รายและ 219 รายตามลำดับ ความชุก (95% CI) ของความผิดปกติแต่กำเนิดของทารกแรกคลอดที่มีชีวิตจากการใช้ lamivudine ระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก คือ 3.1% (2.6%, 3.6%) และในการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สาม คือ 2.9% (2.5%, 3.3%)

ข้อมูลที่มีจาก APR แสดงให้เห็นว่าไม่มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของความผิดปกติที่สำคัญแต่กำเนิดจากการใช้ dolutegravir, abacavir หรือ lamivudine เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราเริ่มต้นในประชากรอ้างอิงสองกลุ่มจากระบบ surveillance (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program พบความผิดปกติ 2.72 ต่อทารกแรกคลอดที่มีชีวิต 100 รายและ the Texas Birth Defects Registry พบความผิดปกติ 4.17 ต่อทารกแรกคลอดที่มีชีวิต 100 ราย)

เด็ก

ในการศึกษาทางคลินิกระยะ I/II แบบ multicenter, open-label (P1093/ING112578) นาน 48 สัปดาห์ มีการประเมินค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ความปลอดภัย ความทนต่อยา และประสิทธิภาพของ dolutegravir ในแผนการให้ยาร่วมกันในทารก เด็ก และวัยรุ่นที่ติดเชื้อ HIV-1

ที่ 24 สัปดาห์ วัยรุ่น (อายุ 12 ถึงน้อยกว่า 18 ปี) 16 ใน 23 ราย (69%) ที่ได้รับการรักษาด้วย dolutegravir วันละครั้ง (4 ราย ได้รับยา 35 มก., 19 ราย ได้รับยา 50 มก.) ร่วมกับ OBR มี viral load น้อยกว่า 50 copies/มล.

5.3 ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก

ขกเว้นผลที่เป็นลบในการทดสอบ micronucleus ของหนู (rat) แบบ *in vivo* สำหรับการให้ยาร่วมกันของ abacavir และ lamivudine ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของการให้ยาร่วมกันของ dolutegravir, abacavir และ lamivudine ในสัตว์

การก่อมะเร็ง/การก่อการกลายพันธุ์

Dolutegravir ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์หรือทำให้โครโมโซมแตกหักจากการทดสอบ *in vitro* ในแบคทีเรีย และเซลล์เพาะเลี้ยงของ mammalian cell และการทดสอบ *in vivo* ใน micronucleus assay ของสัตว์กักเพาะ dolutegravir ไม่ทำให้เกิดการก่อมะเร็งในการศึกษาระยะยาวในหนู (mouse และ rat)

ทั้ง abacavir และ lamivudine ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ในการทดลองในแบคทีเรีย แต่เช่นเดียวกับ nucleoside analogues หลายชนิด ยาทั้งสองมีผลในการทดลอง *in vitro* mammalian เช่น mouse lymphoma assay ซึ่งสอดคล้องกับฤทธิ์ที่ทราบอยู่แล้วของ nucleoside analogues อื่นๆ การทดสอบ *in vivo* ใน micronucleus ของหนู (rat) ด้วย abacavir และ lamivudine ในการให้ยาร่วมกันมีผลเป็นลบ

การศึกษาก่อนมะเร็งโดยการให้ยา abacavir โดยการรับประทานแก่หนู (mice และ rat) พบว่าเพิ่มอุบัติการณ์การเกิดเนื้องอกชนิด malignant และ non-malignant โดยเกิดเนื้องอกชนิด malignant ใน preputial gland ของ

เพศผู้ และ clitoral gland ของเพศเมียในหนูทั้งสองสายพันธุ์ และพบเนื้องอกในตับ กระเพาะปัสสาวะ ต่อม น้ำเหลือง และ subcutis ในหนู (rat) เพศเมีย

เนื้องอกเหล่านี้ส่วนใหญ่เกิดขึ้นที่ขนาดการให้ยาสูงสุดของ abacavir ที่ 330 มก./กก./วัน ในหนู (mice) และ 600 มก./กก./วัน ในหนู (rat) ที่ระดับการให้ยาที่เทียบเท่ากับ 21-28 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของ มนุษย์ที่คาดว่าจะได้รับเมื่อให้ยา abacavir ร่วมกับ dolutegravir และ lamivudine ยกเว้นการเกิดเนื้องอกที่ preputial gland ในหนู (mice) ซึ่งเกิดขึ้นที่ขนาดยา 110 มก./กก. ปริมาณยาในระบบไหลเวียนที่ขนาดยานี้ เท่ากับประมาณ 5 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่คาดว่าจะได้รับ ในมนุษย์ไม่มีต่อมที่ทำ หน้าที่เช่นเดียวกันนี้ ขณะที่ยังไม่ทราบถึงโอกาสที่จะก่อมะเร็งในมนุษย์ ข้อมูลเหล่านี้แสดงว่าประโยชน์ที่คาด ว่าจะได้รับในทางคลินิกมีมากกว่าความเสี่ยงต่อการก่อมะเร็งในมนุษย์

การศึกษาแบบ *in vivo* พบว่า lamivudine ไม่แสดงความเป็นพิษต่ออวัยวะ ผลการศึกษาการก่อมะเร็งในระยะยาวใน หนู (rat และ mice) ไม่แสดงถึงความเป็นไปได้ที่จะมีการก่อมะเร็งที่ปริมาณยาในระบบไหลเวียนประมาณ 12- 72 เท่าของระดับยาในพลาสมาในทางคลินิก

พิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์

การเจริญพันธุ์

การศึกษาถึงการเจริญพันธุ์ในหนู (rat) แสดงว่า dolutegravir, abacavir และ lamivudine ไม่มีผลต่อการเจริญ พันธุ์ของหนูเพศผู้หรือเพศเมีย

dolutegravir ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ในหนู (rat) เพศผู้หรือเพศเมียที่ขนาดยาสูงถึง 1,000 มก./กก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่ใช้ทดสอบ (44 เท่า ของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. เมื่อให้ dolutegravir ร่วมกับ abacavir และ lamivudine จากค่า AUC)

การตั้งครรภ์

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์พบว่า dolutegravir, abacavir และ lamivudine สามารถ ข้ามผ่านรกได้

การให้ยา dolutegravir โดยการรับประทานแก่หนู (rat) ที่ตั้งครรภ์ที่ขนาดยาถึง 1,000 มก./กก. ทุกวันจากวันที่ 6-17 ของการตั้งครรภ์ไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่ ความเป็นพิษต่อพัฒนาการของตัวอ่อน หรือทารก วิจารณ์ (50 เท่า ของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. เมื่อให้ dolutegravir ร่วมกับ abacavir และ lamivudine จากค่า AUC)

การให้ยา dolutegravir โดยการรับประทานแก่กระต่ายที่ตั้งครรภ์ที่ขนาดยาถึง 1,000 มก./กก. ทุกวันจากวันที่ 6-18 ของการตั้งครรภ์ไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อพัฒนาการของตัวอ่อนหรือทารกวิจารณ์ (0.74 เท่า ของ ปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. เมื่อให้ dolutegravir ร่วมกับ abacavir และ lamivudine จากค่า AUC) ในกระต่าย พบความเป็นพิษต่อตัวแม่ (ลดการบริโภคอาหาร อุจจาระ/ปัสสาวะ

น้อยหรือไม่มี กดการเพิ่มของน้ำหนักตัว) ที่ขนาดยา 1,000 มก./กก. (0.74 เท่า ของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. เมื่อให้ dolutegravir ร่วมกับ abacavir และ lamivudine จากค่า AUC) abacavir แสดงความเป็นพิษต่อพัฒนาการของเอ็มบริโอและฟีตัสเฉพาะในหนู (rat) ที่ตั้งครรภ์ที่ขนาดยาที่ก่อความเป็นพิษต่อตัวแม่ที่ 500 มก./กก./วัน ขึ้นไป ซึ่งขนาดดังกล่าวนี้เทียบเท่ากับ 28 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษาจากค่า AUC สำหรับขนาดยา 600 มก. ในการให้ร่วมกับ dolutegravir และ lamivudine ความผิดปกติที่พบได้แก่ ภาวะบวม น้ำของฟีตัส มีความผันแปรในการสร้างอวัยวะและการสร้างอวัยวะผิดปกติ เกิดการสลายตัว น้ำหนักของฟีตัสลดลง และเพิ่มการเสียชีวิตในครรภ์ ขนาดยาที่ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตทั้งก่อนคลอดหรือหลังคลอดคือ 160 มก./กก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่เทียบเท่ากับประมาณ 9 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ ไม่พบความผิดปกติเช่นนี้ในกระต่าย

lamivudine ไม่ก่อให้เกิดทารกวิรูปในการศึกษาในสัตว์ แต่มีการบ่งชี้ว่ามีการเพิ่มขึ้นของการเสียชีวิตของเอ็มบริโอในระยะแรกในกระต่ายที่มีระดับปริมาณยาในระบบไหลเวียนเปรียบเทียบกับในมนุษย์ อย่างไรก็ตามไม่พบหลักฐานการเกิดการแท้งของเอ็มบริโอในหนู (rat) ที่ระดับยาในระบบไหลเวียนประมาณ 32 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนที่ให้ผลทางคลินิก (ตามค่า C_{max})

ความเป็นพิษและ/หรือเภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง

มีการประเมินผลของการให้ยาทุกวันเป็นเวลานานด้วย dolutegravir ขนาดสูงในการศึกษาความเป็นพิษของการให้ยาซ้ำโดยการรับประทานในหนู (rat) (ถึง 26 สัปดาห์) และในลิง (ถึง 38 สัปดาห์) ผลส่วนใหญ่ของ dolutegravir คือความทนไม่ได้หรืออาการระคายเคืองของกระเพาะอาหารและลำไส้ในหนู (rat) และลิงที่ขนาดยาที่ทำให้มีปริมาณยาในระบบไหลเวียนประมาณ 38 และ 1.5 เท่า ของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. เมื่อให้ dolutegravir ร่วมกับ abacavir และ lamivudine จากค่า AUC ตามลำดับ เนื่องจากความทนไม่ได้ของกระเพาะอาหารและลำไส้ได้รับการพิจารณาว่าเกิดเนื่องจากการบริหารยาเฉพาะที่ หน่วย มก./กก. หรือ มก./ม² จึงเหมาะสมที่จะใช้กำหนดการป้องกันความปลอดภัยสำหรับความเป็นพิษนี้ ความทนไม่ได้ของกระเพาะอาหารและลำไส้ในลิงเกิดขึ้นที่ 30 เท่า ของขนาดยาเทียบตาม มก./กก. ของมนุษย์ (ตามน้ำหนัก 50 กก. ของมนุษย์) และ 11 เท่าของขนาดยาเทียบตาม มก./ม² ของมนุษย์สำหรับขนาดยาในทางคลินิกทั้งหมดต่อวันที่ 50 มก.

พบการเสื่อมของกล้ามเนื้อหัวใจเล็กน้อยในหนู (mice และ rat) ที่ได้รับยา abacavir เป็นเวลา 2 ปี โดยมีปริมาณยาในระบบไหลเวียนเทียบเท่ากับ 7-21 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาด 600 มก. เมื่อให้ abacavir ร่วมกับ dolutegravir และ lamivudine ความสัมพันธ์ทางคลินิกของผลที่พบนี้ยังไม่มีการสรุปแน่ชัด

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยาไม่สำคัญ

แกนเม็ดคยา:

D-Mannitol

Microcrystalline cellulose

Povidone K29/32

Sodium starch glycolate

Magnesium stearate

สารเคลือบเม็ดคยา:

Opadry II Purple 85F90057 ประกอบด้วย:

Polyvinyl alcohol – part hydrolyzed

Titanium oxide

Macrogol/PEG

Talc

Iron Oxide Black

Iron Oxide Red

6.2 การไม่เข้ากันของยา

ไม่พบความไม่เข้ากันของยา

6.3 อายุของยา

วันสิ้นอายุของยา ระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

ห้ามเก็บในที่อุณหภูมิสูงกว่า 30° ซ.

เก็บในบรรจุภัณฑ์เดิมเพื่อป้องกันจากความชื้น ปิดฝาขวดให้สนิท ห้ามเอาสารกันชื้นออก

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ยาเม็ด TRIUMEQ บรรจุในขวดที่ทำจาก high density polyethylene (HDPE) สีขาวพร้อมด้วยสารกันชื้น

คำแนะนำในการใช้ยา

ไม่มีคำแนะนำเป็นพิเศษสำหรับการใช้และเก็บรักษาผลิตภัณฑ์ยานี้

ผลิตภัณฑ์ทุกรูปแบบอาจมีไม่ครบในทุกประเทศ

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร
บริษัท แก๊วกโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

2C 48/59 (N), 2C 1/67 (N)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

2 พฤษภาคม 2562, 8 กุมภาพันธ์ 2567

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

17 สิงหาคม 2566

Version number: GDS19/IPI19

Date of issue: 17 August 2023

Trade marks are owned by or licensed to the ViiV Healthcare group of companies.

©[2024] ViiV Healthcare group of companies or its licensor.

TRIUMEQ TAB IPI 19.0TH

สำคัญ – บัตรเตือน

ยาเม็ด *TRIUMEQ* (dolutegravir/abacavir/lamivudine)

นำบัตรนี้ติดตัวไปกับคุณตลอดเวลา

เนื่องจาก *TRIUMEQ* มี abacavir เป็นส่วนประกอบ ผู้ป่วยบางรายที่ใช้ *TRIUMEQ* อาจเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (ปฏิกิริยาแพ้ยาอย่างรุนแรง) ซึ่งสามารถทำให้เสียชีวิตได้หากยังคงได้รับ *TRIUMEQ* ต่อไป ควรติดต่อแพทย์ของคุณทันทีสำหรับคำแนะนำว่าคุณควรหยุดใช้ *TRIUMEQ* หรือไม่หากมีอาการต่อไปนี้

1. คุณมีผื่นที่ผิวหนัง หรือ
2. คุณมีอาการแสดงต่อไปนี้ตั้งแต่ 1 อาการขึ้นไปจากอย่างน้อย 2 กลุ่มอาการต่อไปนี้
 - มีไข้
 - หายใจขัด เจ็บคอ หรือไอ
 - คลื่นไส้ หรืออาเจียน หรือท้องเสีย หรือปวดท้อง
 - รู้สึกเหนื่อยอย่างมาก หรือปวดเมื่อย หรือรู้สึกไม่สบายโดยทั่วไป

หากคุณหยุดใช้ *TRIUMEQ* เนื่องจากอาการเหล่านี้ **คุณต้องไม่กลับมาใช้ *TRIUMEQ* หรือยาอื่นๆ** ที่ประกอบด้วย abacavir (*ZIAGENAVIR*, *KIVEXA* หรือ *TRIZIVIR*) อีกเนื่องจากภายในเวลาไม่กี่ชั่วโมงคุณอาจเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำจนเป็นอันตรายต่อชีวิตหรือเสียชีวิตได้