



DOVATO

โดวาโต้

Dolutegravir/Lamivudine

1. ชื่อผลิตภัณฑ์ยา

DOVATO

2. ปริมาณและคุณสมบัติของตัวยาสำคัญ

ในแต่ละเม็ดประกอบด้วย dolutegravir 50 มก. (ในรูป dolutegravir sodium) และ lamivudine 300 มก.

3. ลักษณะและรูปแบบยาทางเภสัชกรรม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม

ยาเม็ดเคลือบฟิล์มสีขาว รูปไข่ นูนทั้งสองด้าน ด้านหนึ่งมีตัวอักษร ‘SV 137’

4. คุณสมบัติทางคลินิก

4.1 ข้อบ่งใช้ในการรักษา

DOVATO มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อ human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นอายุตั้งแต่ 12 ปีที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กก. ซึ่งไม่ทราบหรือไม่มีข้อสงสัยว่าคือต่อยาด้านเรโทรไวรัสตัวใดตัวหนึ่งที่เป็นส่วนประกอบ

4.2 ขนาดยาและวิธีการใช้ยา

ควรเริ่มต้นการรักษาโดยแพทย์ผู้มีความชำนาญในการรักษาการติดเชื้อ HIV

DOVATO สามารถรับประทานพร้อมหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

DOVATO เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่และไม่ควรสั่งจ่ายให้กับผู้ติดเชื้อที่ต้องปรับขนาดยา เช่น ผู้ที่มีค่าการขจัด creatinine ต่ำกว่า 30 มล./นาที

มียาเดี่ยวของ dolutegravir (TIVICAY) หากมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาเนื่องจากอันตรกิริยากับยาอื่นๆ (โปรดดูหัวข้อ “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

ไม่แนะนำให้ใช้ DOVATO ในผู้ติดเชื้อที่คือต่อยาระบบ integrase ในกรณีนี้ แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ TIVICAY

ผู้ใหญ่และวัยรุ่น

ขนาดยาแนะนำของ DOVATO ในผู้ใหญ่และวัยรุ่นที่มีน้ำหนักตัวอย่างน้อย 40 กก. คือรับประทานยา 1 เม็ด วันละครั้ง

เด็ก

ในปัจจุบันยังไม่แนะนำให้ใช้ *DOVATO* สำหรับการรักษาในผู้ติดเชื้อเด็กอายุน้อยกว่า 12 ปี เนื่องจากไม่สามารถปรับขนาดยาได้ ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกสำหรับยาสูตรผสมนี้ แพทย์ควรศึกษาข้อมูลผลิตภัณฑ์แต่ละตัวสำหรับ dolutegravir และ lamivudine

ผู้สูงอายุ

ข้อมูลการใช้ dolutegravir และ lamivudine ในผู้ติดเชื้ออายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปยังมีจำกัด อย่างไรก็ตามไม่มีหลักฐานว่าผู้ติดเชื้อสูงอายุต้องใช้ขนาดยาที่แตกต่างจากผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่ที่อายุน้อยกว่า (โปรดดูหัวข้อ “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: ผู้ติดเชื้อกลุ่มพิเศษ”) เมื่อให้การรักษาในผู้ติดเชื้อสูงอายุจำเป็นต้องคำนึงถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นที่การทำงานของตับ ไตจะลดลงและความผิดปกติของระบบเลือด และผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ ที่ใช้ร่วมกัน หรือมีโรคอื่นๆ ร่วมด้วย

ผู้ที่การทำงานของไตบกพร่อง

ถึงแม้ว่าจะไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ dolutegravir ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของไตบกพร่อง แต่จำเป็นต้องปรับลดขนาดยาของ lamivudine เนื่องจากมีการขจัดยาลดลง ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ *DOVATO* ในผู้ติดเชื้อที่มีค่าการขจัด creatinine ต่ำกว่า 30 มล./นาที (โปรดดูหัวข้อ “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: ผู้ติดเชื้อกลุ่มพิเศษ”)

ผู้ที่การทำงานของตับบกพร่อง

ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา *DOVATO* ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องเล็กน้อยหรือปานกลาง (Child-Pugh ระดับ A หรือ B) ยังไม่มีการศึกษาถึง *DOVATO* ในผู้ติดเชื้อที่การทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรง (Child-Pugh ระดับ C) (โปรดดูหัวข้อ “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: ผู้ติดเชื้อกลุ่มพิเศษ”)

4.3 ข้อห้ามใช้

ห้ามใช้ *DOVATO* ในผู้ติดเชื้อที่ทราบว่าแพ้ยา dolutegravir หรือ lamivudine หรือส่วนประกอบใดๆ ของ *DOVATO*

ห้ามใช้ *DOVATO* ร่วมกับยาที่เป็น substrate ของ organic cation transporter 2 (OCT2) ที่มีช่วงการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) โดยไม่จำกัดเฉพาะยาต่อไปนี้ dofetilide pilsicainide หรือ fampridine (หรือที่รู้จักในชื่อ dalfampridine) (โปรดดูหัวข้อ “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

4.4 คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา

คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังที่เกี่ยวข้องกับ dolutegravir และ lamivudine รวมอยู่ในหัวข้อนี้ ไม่มีคำเตือนและข้อควรระวังเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับ *DOVATO*

- **ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน**

มีรายงานการเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินกับยาขับยั้ง integrase รวมทั้ง dolutegravir โดยมีอาการผื่น อาการผื่นปกติของร่างกายโดยรวม และบางครั้งเกิดการทำงานผิดปกติของอวัยวะ รวมถึงตับ ควรหยุดใช้ DOVATO และยาอื่นๆ ที่สงสัยทันทีหากมีอาการหรืออาการแสดงของปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (เช่น เป็นผื่นอย่างรุนแรง หรือมีผื่นร่วมกับไข้ อ่อนเพลีย เมื่อยล้า ปวดกล้ามเนื้อหรือข้อ ตุ่มพุพอง แผลในปาก เยื่อบุตาอักเสบ หน้าบวม ตับอักเสบ จำนวน eosinophil ในเลือดสูง angioedema แต่ไม่จำกัดเฉพาะอาการเหล่านี้) ควรมีการติดตามสถานะทางคลินิก รวมถึง ค่าเอนไซม์ aminotransferase ของตับ และควรเริ่มให้การรักษาตามความเหมาะสม การหยุด DOVATO และยาอื่นๆ ที่สงสัยล่าช้าหลังจากเกิดปฏิกิริยาภูมิไวเกินอาจทำให้เกิดปฏิกิริยาที่เป็นอันตรายต่อชีวิต

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

มีรายงานการเกิดภาวะ lactic acidosis และภาวะตับโตอย่างรุนแรงร่วมกับ steatosis รวมทั้งกรณีที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยาต้านเรโทรไวรัสกลุ่ม nucleoside analogues ทั้งแบบให้ยาเดี่ยวๆ หรือให้ยาร่วมกัน รวมทั้ง lamivudine โดยส่วนใหญ่มักเกิดในผู้หญิง

อาการทางคลินิกซึ่งอาจบ่งชี้ถึงการเกิดภาวะ lactic acidosis ได้แก่ อ่อนเพลีย เบื่ออาหาร และน้ำหนักตัวลดลงอย่างเฉียบพลันโดยไม่ทราบสาเหตุ มีอาการผิดปกติของทางเดินอาหารและระบบทางเดินหายใจ (หายใจลำบากและหายใจเร็วผิดปกติ)

ควรให้ยา DOVATO แก่ผู้ติดเชื้อด้วยความระมัดระวัง โดยเฉพาะในผู้ติดเชื้อที่มีปัจจัยเสี่ยงที่ทราบเกี่ยวกับโรคตับร่วมด้วย ควรหยุดยา DOVATO ในผู้ติดเชื้อที่มีอาการทางคลินิกหรือผลทางห้องปฏิบัติการบ่งชี้ว่าอาจเกิดภาวะ lactic acidosis โดยมีหรือไม่มีตับอักเสบร่วมด้วย (ซึ่งอาจรวมถึงภาวะตับโตและ steatosis แม้ไม่พบว่าระดับของเอนไซม์ transaminase เพิ่มขึ้นมากก็ตาม)

- **ไขมันในซีรัมและกลูโคสในเลือด**

ระดับไขมันในซีรัมและกลูโคสในเลือดอาจเพิ่มขึ้นระหว่างการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัส การควบคุมโรคและการเปลี่ยนแปลงรูปแบบการใช้ชีวิตอาจเป็นปัจจัยที่มีส่วนร่วมด้วย ควรพิจารณาตรวจวัดไขมันในซีรัมและกลูโคสในเลือด ความผิดปกติของไขมันควรได้รับการรักษาทางคลินิกตามความเหมาะสม

- **ภาวะ Immune Reconstitution Syndrome:**

ในผู้ติดเชื้อ HIV ที่มีความบกพร่องของภูมิคุ้มกันอย่างรุนแรงขณะเริ่มให้การรักษาดูด้วยยาต้านเรโทรไวรัส (ART) อาจเกิดปฏิกิริยาอักเสบต่อการติดเชื้อที่ไม่แสดงอาการหรือการติดเชื้อฉวยโอกาสที่เหลือนอยู่ และทำให้เกิดสภาวะทางคลินิกอย่างรุนแรงหรือทำให้อาการต่างๆ รุนแรงขึ้น โดยปกติจะพบปฏิกิริยาดังกล่าวภายใน 2-3 สัปดาห์หรือ 2-3 เดือนแรกของการเริ่มต้นการรักษาดูด้วยยาต้านเรโทรไวรัส ตัวอย่างที่เกี่ยวข้องของสภาวะเหล่านี้ คือ เรตินอักเสบจากเชื้อ cytomegalovirus การติดเชื้อ mycobacterium ที่รูปร่างยาว

(generalized) และ/หรือติดเชื้อเฉพาะที่ (focal) และการติดเชื้อปอดบวม *Pneumocystis jiroveci* ควรตรวจอาการอักเสบทันทีและเริ่มต้นให้การรักษาเมื่อจำเป็น มีรายงานการเกิดภาวะภูมิคุ้มกันตนเอง (เช่น Graves' disease, กล้ามเนื้อหลายมัดอักเสบพร้อมกัน และ Guillain-Barre syndrome) ในภาวะ immune reconstitution อย่างไรก็ตาม ระยะเวลาที่เริ่มเกิดอาการมีความหลากหลายมากกว่าและสามารถเกิดขึ้นหลังจากเริ่มต้นการรักษาไปแล้วหลายเดือน และบางครั้งไม่เป็นไปตามแบบแผน (atypical)

พบค่าทางเคมีของตับเพิ่มขึ้นสอดคล้องกับภาวะ immune reconstitution syndrome ในผู้ติดเชื้อบางรายที่มีการติดเชื้อตับอักเสบบีและ/หรือซีร่วมด้วยขณะเริ่มต้นการรักษาด้วย dolutegravir แนะนำให้ตรวจวัดค่าทางเคมีของตับในผู้ติดเชื้อตับอักเสบบีและ/หรือซีร่วมด้วย (โปรดดู “ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ร่วมด้วย” ในหัวข้อนี้ด้านล่าง)

- **ผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ร่วมด้วย:**

ควรใช้ความตั้งใจเป็นพิเศษในการเริ่มต้นหรือคงการรักษาตับอักเสบบีอย่างมีประสิทธิภาพเมื่อเริ่มต้นให้การรักษาด้วย *DOVATO* ในผู้ติดเชื้อตับอักเสบบีร่วมด้วย

จากการศึกษาทางคลินิกและการใช้ lamivudine ที่วางจำหน่ายแล้วพบว่าผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรังชนิดบีบางรายอาจมีอาการทางคลินิกหรือผลทางห้องปฏิบัติการว่ามีภาวะตับอักเสบกกลับมาเป็นซ้ำอีกได้หลังจากหยุดยา lamivudine ซึ่งอาจเกิดผลตามมาที่รุนแรงขึ้นในผู้ป่วยโรคตับแบบ decompensated

หากหยุดยา *DOVATO* ในผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย ควรพิจารณาดูตามการทำงานของตับและสิ่งบ่งชี้ว่ามีการแบ่งตัวของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นประจำ

- **การติดเชื้อฉวยโอกาส**

ผู้ติดเชื้อที่ได้รับ *DOVATO* หรือยาต้านเรโทรไวรัสอื่นๆ ยังคงมีโอกาสดติดเชื้อฉวยโอกาสและเกิดภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ของการติดเชื้อ HIV ดังนั้นผู้ติดเชื้อควรอยู่ภายใต้การดูแลทางคลินิกอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ผู้มีส่วนรับผิดชอบในการรักษาโรคต่างๆ ที่สัมพันธ์กับ HIV

- **อันตรกิริยาของยา**

ควรใช้ความระมัดระวังในการให้ยาร่วมกัน (ทั้งยาที่ได้รับและไม่ได้รับตามใบสั่งแพทย์) ซึ่งอาจลดระดับยา dolutegravir, lamivudine ในระบบไหลเวียน หรือระดับยาอื่นในระบบไหลเวียนอาจเปลี่ยนแปลงไปโดย *DOVATO* (โปรดดูหัวข้อ “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ติดเชื้อที่กำลังได้รับยา rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John's wort และ etravirine (โดยไม่ให้ร่วมกับยากระตุ้น protease inhibitors), efavirenz, nevirapine หรือ tipranavir/ritonavir (โปรดดูหัวข้อ “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

ไม่ควรให้ dolutegravir ร่วมกับยาลดกรดที่ประกอบด้วยตัวยาที่มีหลายประจุบวก (polyvalent cation) เป็นส่วนประกอบ แนะนำให้ให้ DOVATO 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังยาเหล่านี้ (โปรดดูหัวข้อ “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

แนะนำให้ให้ DOVATO 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังการรับประทานยาเสริมแคลเซียมหรือเหล็ก หรืออีกทางเลือกหนึ่งคือให้ยาพร้อมอาหาร (โปรดดูหัวข้อ “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

dolutegravir เพิ่มความเข้มข้นของ metformin ควรพิจารณาปรับขนาดยาของ metformin เมื่อเริ่มต้นและหยุดการให้ DOVATO ร่วมกับ metformin เพื่อคงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด (โปรดดูหัวข้อ “อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ”)

4.5 อันตรกิริยากับยาอื่นๆ หรืออันตรกิริยาอื่นๆ

DOVATO ประกอบด้วย dolutegravir และ lamivudine ดังนั้นอันตรกิริยาใดๆ ที่พบกับส่วนประกอบตัวใดตัวหนึ่งก็อาจเกิดขึ้นกับ DOVATO ด้วย ไม่คาดว่าจะมีอันตรกิริยาที่มีนัยสำคัญทางคลินิกระหว่าง dolutegravir และ lamivudine เนื่องจากยามีกลไกในการเกิดเมตาบอลิซึมและการกำจัดยาที่แตกต่างกัน

ผลของ dolutegravir และ lamivudine ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาอื่นๆ

ไม่คาดว่า dolutegravir จะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์ cytochrome P450, uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT), หรือ transporters P-glycoprotein (Pgp), breast cancer resistance protein (BCRP), bile salt export pump (BSEP), organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1, OATP1B3, organic cation transporter (OCT) 1, multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 หรือ MRP4

ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir แสดงให้เห็นว่าไม่มีผลโดยตรงหรือมีฤทธิ์อ่อนๆ ($IC_{50} > 50 \mu M$) ในการยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 หรือ UGT2B7, หรือ transporters Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 หรือ MRP4 ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir ไม่มีผลชักนำ CYP1A2, CYP2B6 หรือ CYP3A4 ในการศึกษา *in vivo* dolutegravir ไม่มีผลต่อ midazolam ซึ่งเป็น CYP3A4 probe จากข้อมูลเหล่านี้ไม่คาดว่า dolutegravir จะมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของยาที่เป็น substrate ของเอนไซม์หรือ transporter เหล่านี้ (เช่น reverse transcriptase และ protease inhibitors, abacavir, zidovudine, maraviroc ยาแก้ปวดกลุ่ม opioid ยาต้านอาการซึมเศร้า ยากลุ่ม statin ยาต้านเชื้อรากลุ่ม azole ยากลุ่ม proton pump inhibitor ยารักษาภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ aciclovir, valaciclovir, sitagliptin, adefovir)

ในการศึกษาอันตรกิริยาของยา dolutegravir ไม่มีผลกระทบที่สำคัญทางคลินิก (clinically relevant) ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ tenofovir, ritonavir, methadone, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirine,

fosamprenavir, rilpivirine, boceprevir, telaprevir, daclatasvir และยาคุมกำเนิดชนิดรับประทานที่ประกอบด้วยตัวยานorgestimate และ ethinyl estradiol

ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir ยับยั้ง OCT2 ที่ไต ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), multidrug and toxin extrusion transporter (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 \mu M$) และ MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 \mu M$) จากค่าปริมาณยาในร่างกายในการศึกษา *in vivo* ของ dolutegravir มีความเป็นไปได้ต่ำที่ยาจะมีผลต่อการขนส่งของ MATE2-K substrate ใน *in vivo* จากการศึกษา *in vivo* dolutegravir เพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของยาที่มีการขับถ่ายขึ้นกับ OCT2 หรือ MATE1 (เช่น dofetilide, pilsicainide, fampridine [หรือที่รู้จักในชื่อ dalfampridine] หรือ metformin) (โปรดดู “ตารางที่ 1”)

ในการศึกษา *in vitro* dolutegravir ยับยั้ง basolateral renal transporter ได้แก่ OAT1 ($IC_{50} = 2.12 \mu M$) และ OAT3 ($IC_{50} = 1.97 \mu M$) อย่างไรก็ตาม dolutegravir ไม่มีผลอย่างชัดเจนต่อเภสัชจลนศาสตร์ใน *in vivo* ของ OAT substrate tenofovir และ para aminohippurate และดังนั้นจึงมีแนวโน้มต่ำที่จะทำให้เกิดอันตรกิริยาของยาผ่านการยับยั้งของ OAT transporter

lamivudine ไม่ยับยั้งหรือเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP (เช่น CYP3A4, CYP2C9 หรือ CYP2D6) และแสดงว่าไม่มีหรือมีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้ง OATP1B1, OATP1B3, BCRP และ Pgp, OCT3, MATE1 หรือ MATE2-K ดังนั้นไม่คาดว่า lamivudine จะมีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของยาซึ่งเป็น substrate ของเอนไซม์หรือ transporter เหล่านี้

lamivudine จะเป็นตัวยับยั้งของ OCT1 และ OCT2 ในการศึกษา *in vitro* แต่มีโอกาสน้อยที่ยาจะมีผลต่อความเข้มข้นในพลาสมาของ substrate ของ transporter เหล่านี้ที่ระดับยาในขนาดการรักษา 300 มก.

ผลของยาอื่นๆ ต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir และ lamivudine

Dolutegravir ถูกกำจัดผ่านทางเมตาบอลิซึมโดย UGT1A1 เป็นส่วนใหญ่ dolutegravir เป็น substrate ของ UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp และ BCRP ด้วย ดังนั้นยาที่ชักนำเอนไซม์หรือ transporter เหล่านี้จึงอาจลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir และลดผลในการรักษาของ dolutegravir 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

Rifampicin, carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, St. John’s wort, etravirine (โดยไม่ให้ร่วมกับยากระตุ้น protease inhibitors), efavirenz, nevirapine หรือ tipranavir/ritonavir แต่ละตัว ลดความเข้มข้นใน

พลาสมาของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญ และจำเป็นต้องปรับขนาดยา dolutegravir เป็น 50 มก. วันละสองครั้ง มียาเดี่ยวของ dolutegravir (*TIVICAY*) หากมีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาเนื่องจากอันตรกิริยากับยาอื่นๆ ควรให้ยา dolutegravir (*TIVICAY*) เพิ่มอีก 50 มก. ประมาณ 12 ชม. หลังให้ยา *DOVATO* ในกรณีนี้แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ *TIVICAY*

มีความเป็นไปได้เล็กน้อยที่จะเกิดอันตรกิริยาทางเมตาบอลิซึมกับ lamivudine เนื่องจากมีเมตาบอลิซึมและการจับกับโปรตีนในพลาสมาที่จำกัด และมีการขจัดยาทางไตเกือบสมบูรณ์ lamivudine ไม่ได้ถูกเมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP อย่างมีนัยสำคัญ ถึงแม้ว่า lamivudine จะเป็น substrate ของ BCRP และ Pgp ในการศึกษา *in vitro* ยับยั้งของ efflux transporter เหล่านี้ก็ไม่น่าจะมีผลต่อการกำจัด lamivudine เนื่องจากยามีค่าชีวประสิทธิผลสูง lamivudine เป็น substrate ของ MATE1, MATE2-K และ OCT2 ใน *in vitro* Trimethoprim (ยับยั้งของ transporter ของยาเหล่านี้) ทำให้ความเข้มข้นในพลาสมาของ lamivudine เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามผลการเพิ่มขึ้นนี้อยู่ในขนาดที่ไม่แนะนำให้ต้องปรับขนาดยาเนื่องจากไม่คาดว่าจะมีนัยสำคัญทางคลินิก lamivudine เป็น substrate ของ hepatic uptake transporter OCT1 เนื่องจากการกำจัดยาทางตับมีบทบาทเพียงเล็กน้อยในการขจัดยา lamivudine อันตรกิริยาของยาเนื่องจากการยับยั้งของ OCT1 ไม่น่าจะมีนัยสำคัญทางคลินิก

ตารางที่ 1 และ 2 แสดงอันตรกิริยาของยาเฉพาะที่คัดเลือกมา คำแนะนำอ้างอิงมาจากการศึกษาอันตรกิริยาหลายๆ การศึกษาหรือจากอันตรกิริยาที่ทำนายได้จากการคาดการณ์ถึงระดับของอันตรกิริยาและโอกาสที่จะเกิดอาการไม่พึงประสงค์อย่างรุนแรงหรือสูญเสียประสิทธิภาพของยา ไม่คาดว่าจะมีการใช้ *DOVATO* ร่วมกับยาต้านไวรัส HIV-1 อื่นๆ และข้อมูลให้ไว้สำหรับอ้างอิง

ตารางที่ 1 อันตรกิริยาของยากับ dolutegravir

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ Dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
ยาด้านไวรัส HIV-1		
ยายับยั้ง Non-nucleoside Reverse Transcriptase: Etravirine (ETR) โดยไม่ให้ร่วมกับยากระตุ้น 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 เนื่องจากยา <i>DOVATO</i> เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ดังนั้นจึงควรให้ยา dolutegravir (<i>TIVICAY</i>) เพิ่มอีก 50 มก. ประมาณ 12 ชม. หลังให้ยา <i>DOVATO</i> ในกรณีนี้แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ <i>TIVICAY</i>
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 เนื่องจากยา <i>DOVATO</i> เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ ดังนั้นจึงควรให้ยา dolutegravir (<i>TIVICAY</i>) เพิ่มอีก 50 มก. ประมาณ 12 ชม. หลังให้ยา <i>DOVATO</i> ในกรณีนี้แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ <i>TIVICAY</i>
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 เนื่องจากยา <i>DOVATO</i> เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ ดังนั้นจึงควรให้ยา dolutegravir (<i>TIVICAY</i>) เพิ่มอีก 50 มก. ประมาณ 12 ชม. หลังให้ยา <i>DOVATO</i> ในกรณีนี้แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ <i>TIVICAY</i>
ยายับยั้ง protease: Atazanavir (ATV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir เพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ Dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
ยายับยั้ง protease: Atazanavir/ritonavir (ATV+RTV)	Dolutegravir ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir เพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยายับยั้ง protease: Tipranavir/ritonavir (TPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir ลดความเข้มข้นของ dolutegravir ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับ tipranavir/ritonavir เนื่องจากยา <i>DOVATO</i> เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาตามที่ ดังนั้นจึงควรให้ยา dolutegravir (<i>TIVICAY</i>) เพิ่มอีก 50 มก. ประมาณ 12 ชม. หลังให้ยา <i>DOVATO</i> ในกรณีนี้แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ <i>TIVICAY</i>
ยายับยั้ง protease: Fosamprenavir/ ritonavir (FPV+RTV)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fosamprenavir/ritonavir ลดความเข้มข้นของ dolutegravir แต่จากข้อมูลที่มีอยู่จำกัด ไม่ได้มีผลลดประสิทธิภาพในการศึกษาระยะที่ III ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาในผู้คิดเชื่อที่ไม่เคยใช้ยายับยั้ง integrase
ยายับยั้ง protease: Nelfinavir	Dolutegravir ↔	ยังไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยานี้ ถึงแม้ว่ายาจะมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 แต่ไม่คาดว่าจะทำให้ความเข้มข้นเพิ่มขึ้น โดยดูจากข้อมูลจากยาอื่นๆ ที่มีฤทธิ์ยับยั้ง ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยายับยั้ง protease: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	Dolutegravir ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ Dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
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 เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่จะเกิดความเป็นพิษที่เป็นอันตรายถึงชีวิตที่มีสาเหตุจากความเข้มข้นของ dofetilide หรือ pilsicainide สูง
Fampridine [หรือที่รู้จัก ในชื่อ dalfampridine]	Fampridine ↑	การให้ยาร่วมกับ dolutegravir อาจทำให้เกิดการชักได้เนื่องจากจะเพิ่มความเข้มข้นของ fampridine ในพลาสมาโดยการยับยั้ง OCT2 transporter แต่ยังไม่มีการศึกษาถึงการให้ยาร่วมกัน ห้ามใช้ fampridine ร่วมกับ dolutegravir
Carbamazepine	Dolutegravir ↓	Carbamazepine ลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ Dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
	AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับ carbamazepine เนื่องจากยา <i>DOVATO</i> เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ ดังนั้นจึงควรให้ยา dolutegravir (<i>TIVICAY</i>) เพิ่มอีก 50 มก. ประมาณ 12 ชม. หลังให้ยา <i>DOVATO</i> ในกรณีนี้แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ <i>TIVICAY</i>
Phenytoin Phenobarbital St. John's wort	Dolutegravir ↓	การให้ยาร่วมกับยาที่เหนี่ยวนำเมตาบอลิกเหล่านี้อาจลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir แต่ยังไม่มีการศึกษา ผลของยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเมตาบอลิกเหล่านี้ต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียนของร่างกายน่าจะคล้ายคลึงกับ carbamazepine ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับยาที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำเมตาบอลิกเหล่านี้ เนื่องจากยา <i>DOVATO</i> เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาคงที่ ดังนั้นจึงควรให้ยา dolutegravir (<i>TIVICAY</i>) เพิ่มอีก 50 มก. ประมาณ 12 ชม. หลังให้ยา <i>DOVATO</i> ในกรณีนี้แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ <i>TIVICAY</i>
Oxcarbazepine	Dolutegravir ↓	ยังไม่มีการศึกษาถึงอันตรกิริยานี้ แม้ว่ายาจะมีฤทธิ์เหนี่ยวนำ CYP3A4 จากข้อมูลของยาอื่นๆ ที่มีฤทธิ์เหนี่ยวนำ ไม่คาดว่าจะมีการลดลงของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา
Omeprazole	Dolutegravir ↔	Omeprazole ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยา
ยาลดกรดที่ประกอบด้วยตัวยาที่มี	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74%	การให้ยาร่วมกับยาลดกรดที่ประกอบด้วยตัวยาที่มีหลายประจุบวกลดความเข้มข้นในพลาสมาของ <i>DOVATO</i> แนะนำให้ 2 ชม.

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ Dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
หลายประจวบ (เช่น Mg, Al)	C_{max} ↓ 72% C_{24} ↓ 74%	ก่อน หรือ 6 ชม. หลังจากรับประทานยาลดกรดที่ประกอบด้วยตัวยาที่มีหลายประจวบ
ผลิตภัณฑ์เสริมแคลเซียม	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39%	แนะนำให้ให้ DOVATO 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังจากรับประทานผลิตภัณฑ์ที่มีแคลเซียมเป็นส่วนประกอบ หรืออีกทางเลือกหนึ่งคือให้รับประทานพร้อมอาหาร
ผลิตภัณฑ์เสริมธาตุเหล็ก	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56%	แนะนำให้ให้ DOVATO 2 ชม. ก่อน หรือ 6 ชม. หลังจากรับประทานผลิตภัณฑ์ที่มีธาตุเหล็กเป็นส่วนประกอบ หรืออีกทางเลือกหนึ่งคือให้รับประทานพร้อมอาหาร
Metformin	Metformin ↑ เมื่อให้ยาร่วมกับ dolutegravir 50 มก. วันละครั้ง: Metformin AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% เมื่อให้ยาร่วมกับ dolutegravir 50 มก. วันละ 2 ครั้ง: Metformin AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%	การให้ยาร่วมกับ dolutegravir เพิ่มความเข้มข้นในพลาสมาของ metformin ควรพิจารณาปรับขนาดยาของ metformin เมื่อเริ่มต้นและหยุดการให้ยา DOVATO ร่วมกับ metformin เพื่อคงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด
Rifampicin	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_t ↓ 72%	Rifampicin ลดความเข้มข้นในพลาสมาของ dolutegravir ขนาดยาแนะนำของ dolutegravir คือ 50 มก. วันละ 2 ครั้ง เมื่อให้ยาร่วมกับ rifampicin เนื่องจากยา DOVATO เป็นยาเม็ดที่มีขนาดยาครั้งที่ ดังนั้นจึงควรให้ยา dolutegravir (TIVICAY) เพิ่มอีก 50 มก. ประมาณ 12 ชม. หลังให้ยา DOVATO ในกรณีนี้แพทย์ควรอ้างอิงถึงเอกสารกำกับยาของ TIVICAY

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ Dolutegravir หรือยาที่ให้ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
ยากุมกำเนิดชนิด รับประทาน (Ethinyl estradiol (EE) and Norelgestromin (NGMN))	ผลของ dolutegravir: EE ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _τ ↑ 2% ผลของ dolutegravir: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _τ ↓ 7%	Dolutegravir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นใน พลาสมาของ ethinyl estradiol และ norelgestromin อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของยา คุมกำเนิดชนิดรับประทานเมื่อให้ยาร่วมกับ <i>DOVATO</i>
Methadone	ผลของ dolutegravir: Methadone ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Dolutegravir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นใน พลาสมาของ methadone อย่างมีนัยสำคัญ ทางคลินิก ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาด ยาของ methadone เมื่อให้ยาร่วมกับ <i>DOVATO</i>
Daclatasvir	Dolutegravir ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Daclatasvir ↔	Daclatasvir ไม่เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นใน พลาสมาของ dolutegravir ในขนาดที่มีความ เกี่ยวข้องในทางคลินิก dolutegravir ไม่ เปลี่ยนแปลงความเข้มข้นในพลาสมาของ daclatasvir ไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา

ตัวย่อ: ↑ = เพิ่มขึ้น; ↓ = ลดลง; ↔ = ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ; AUC = พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับ
เวลา; C_{max} = ความเข้มข้นสูงสุดที่วัดได้; C_τ = ความเข้มข้นขณะสิ้นสุดรอบการให้ยา; C₂₄ = ความเข้มข้นหลังจากให้ยา 24
ชม.

ตารางที่ 2 การศึกษาอันตรกิริยาของยากับ lamivudine

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ lamivudine หรือยาที่ให้ ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
Trimethoprim/ sulfamethoxazole (Co- trimoxazole)	Lamivudine: AUC ↑ 40% Trimethoprim: AUC ↔ Sulfamethoxazole: AUC ↔	ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ lamivudine ยกเว้นว่าผู้ติดเชื้อจะมีการ ทำงานของไตบกพร่อง (โปรดดูหัวข้อ “ขนาดยาและวิธีการใช้ยา”) lamivudine

กลุ่มยาที่ให้ร่วมกัน: ชื่อยา	ผลต่อความเข้มข้นของ lamivudine หรือยาที่ให้ ร่วมกัน	ข้อสังเกตทางคลินิก
(160 มก./ 800 มก. วัน ละครั้ง นาน 5 วัน/ 300 มก. ครั้งเดียว)		ไม่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ trimethoprim หรือ sulfamethoxazole ยังไม่ มีการศึกษาถึงผลของการให้ยา lamivudine ร่วมกับ co-trimoxazole ขนาดสูงสำหรับการ รักษาปอดอักเสบจากเชื้อ <i>Pneumocystis</i> <i>jiroveci</i> และ toxoplasmosis ไม่แนะนำให้ ใช้ DOVATO สำหรับผู้ติดเชื้อที่มี CrCl <30 มล./นาที
Emtricitabine		Lamivudine อาจยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ภายในเซลล์ของ emtricitabine เมื่อใช้ผลิตภัณฑ์ยา 2 ชนิดนี้ ร่วมกัน นอกจากนี้กลไกการดื้อต่อไวรัส ของทั้ง lamivudine และ emtricitabine จะ ผ่านการกลายพันธุ์ของยีนส์ viral reverse transcriptase (M184V) เดียวกัน ดังนั้น ประสิทธิภาพในการรักษาของยาเหล่านี้ใน การให้ยาร่วมกันอาจจำกัด ไม่แนะนำให้ใช้ lamivudine ร่วมกับ emtricitabine หรือยา สูตรผสมที่มีขนาดยาของที่มี 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 = พื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นกับเวลา; C_{max} = ความเข้มข้นสูงสุดที่วัดได้

4.6 การใช้ในสตรีมีครรภ์และสตรีระหว่างให้นมบุตร

การเจริญพันธุ์

ยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับผลของ dolutegravir หรือ lamivudine ต่อการเจริญพันธุ์ของมนุษย์เพศชายหรือหญิง การศึกษาในสัตว์บ่งชี้ว่า dolutegravir หรือ lamivudine ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ของสัตว์เพศผู้หรือเมีย (โปรดดูหัวข้อ “ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก”)

การตั้งครรภ์

ยังมีข้อมูลจำกัดในการใช้ *DOVATO* ในสตรีมีครรภ์ ควรใช้ *DOVATO* ในระหว่างการตั้งครรภ์เฉพาะเมื่อประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับมีมากกว่าความเสี่ยงที่อาจจะเกิดกับทารกในครรภ์ (foetus)

ข้อมูลจากยาเดี่ยว

ในสองการศึกษาใหญ่เพื่อสำรวจผลกระทบต่อการใช้กำเนิดใน Botswana (Tsepamo) และ Eswatini ซึ่งมีจำนวนผู้หญิงมากกว่า 14,000 รายที่รับการรักษาด้วยยาที่มี dolutegravir เมื่อปฏิสนธิ โดยไม่พบความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของการเกิด 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% ซึ่งเท่ากับความชุกในทารกที่คลอดจากมารดาที่เข้ายาที่ไม่มี 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 รายต่อการกำเนิดใหม่ 1,000 ราย ความชุกของ neural tube defects ในทารกที่คลอดจากมารดาที่ได้รับยา dolutegravir ตั้งแต่ปฏิสนธิใน

การศึกษาทั้งสองนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญจากอัตราเริ่มต้นทั้งในมารดาที่ไม่มีเชื้อ HIV หรือกลุ่มที่ได้รับยาต้านไวรัสอื่นๆ

ข้อมูลทีวีเคราะห์จาก Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) ซึ่งมีการใช้ยา dolutegravir มากกว่า 870 ครั้ง และยา lamivudine มากกว่า 5,600 ครั้งในช่วงไตรมาสแรกของการตั้งครรภ์ ไม่ได้บ่งชี้ถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นของความพิการแต่กำเนิดที่สำคัญเมื่อเทียบกับอัตราเริ่มต้น (โปรดดู การศึกษาทางคลินิก)

ข้อมูลผลจากการตั้งครรภ์ในมารดาที่ได้รับยาช่วงการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สองและสาม มีจำนวนทารกมากกว่า 1,000 รายบ่งชี้ว่าไม่มีหลักฐานของความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากผลข้างเคียงในการเกิด

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์จาก dolutegravir ไม่พบผลกระทบต่อการพัฒนาของตัวอ่อน รวมถึง neural tube defects (โปรดดูหัวข้อ “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 อย่างไรก็ตามยังไม่มีการสรุปถึงความสัมพันธ์เชิงเหตุผลระหว่างอาการเหล่านี้และการได้รับยาในกลุ่ม NRTI ผ่านทางมดลูกหรือช่วงใกล้คลอด ข้อมูลเหล่านี้ไม่มีผลต่อคำแนะนำในปัจจุบันในการใช้ยาต้านเรโทรไวรัสในหญิงตั้งครรภ์เพื่อป้องกันการติดเชื้อ HIV จากมารดาสู่ทารก

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์ พบว่า Lamivudine มีความสัมพันธ์กับความผิดปกติที่เกิดขึ้น (โปรดดูหัวข้อ “ข้อมูลความปลอดภัยจากการศึกษาพรีคลินิก”)

การให้นมบุตร

ผู้เชี่ยวชาญด้านสุขภาพแนะนำว่าหากเป็นไปได้ผู้หญิงที่ติดเชื้อ HIV ไม่ควรให้นมบุตร เพื่อหลีกเลี่ยงการแพร่เชื้อ HIV ในกรณีที่ไม่สามารถให้นมผสมได้ ควรปฏิบัติตามคำแนะนำในการให้นมบุตรและการรักษาที่เป็นทางการของแต่ละท้องถิ่นเมื่อต้องพิจารณาให้นมแม่ในระหว่างได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัส

Dolutegravir ถูกขับออกมาในน้ำนมของมนุษย์ในปริมาณเล็กน้อย ในการศึกษาแบบ open-label randomised ในสตรีมีครรภ์ที่ติดเชื้อ HIV และไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน โดยให้รับการรักษาด้วยยา dolutegravir

จนถึงสองสัปดาห์หลังคลอด ค่ามัธยฐาน (ช่วง) อัตราส่วนของ dolutegravir ในน้ำนมมารดาต่อพลาสมาของมารดา คือ 0.033 (0.021 ถึง 0.050)

ในการศึกษาหนึ่งภายหลังจากได้รับประทาน 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 ค่ามัธยฐานของความเข้มข้นในซีรัมของ lamivudine ในทารกอยู่ในช่วงระหว่าง 18 และ 28 นาโนกรัม/มล. ซึ่งในการศึกษาหนึ่งตรวจไม่พบ (ความไวของการวิเคราะห์เท่ากับ 7 นาโนกรัม/มล.) ไม่มีการตรวจวัดระดับของ lamivudine triphosphate (เมตาบอไลต์ที่มีฤทธิ์ของ lamivudine) ภายในเซลล์ในทารกที่รับประทานน้ำนมมารดา ดังนั้นจึงยังไม่ทราบความสัมพันธ์ทางคลินิกของความเข้มข้นในซีรัมของสารประกอบตั้งต้นที่วัดได้

4.7 ผลต่อความสามารถในการขับขี่และทำงานกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเพื่อประเมินผลของ DOVATO ต่อความสามารถในการขับขี่หรือการทำงานกับเครื่องจักร จากเภสัชวิทยาของยาเหล่านี้ไม่คาดว่าจะมีผลที่เป็นอันตรายต่อการทำกิจกรรมเหล่านี้ ควรคำนึงถึงสภาวะทางคลินิกของผู้คิดเชื้อและลักษณะอาการไม่พึงประสงค์ของ DOVATO เมื่อพิจารณาถึงความสามารถในการขับขี่หรือการทำงานกับเครื่องจักรของผู้คิดเชื้อ

4.8 อาการไม่พึงประสงค์

DOVATO ประกอบด้วย dolutegravir และ lamivudine ดังนั้นอาจคาดการณ์ถึงอาการไม่พึงประสงค์ของยา (ADRs) ที่สัมพันธ์กับส่วนประกอบแต่ละตัวเหล่านี้ได้ (โปรดดู “ตารางที่ 3 และ 4”) สำหรับหลายๆ อาการไม่พึงประสงค์ที่แสดงไว้ยังไม่ทราบแน่ชัดว่าสัมพันธ์กับตัวยาออกฤทธิ์ ผลิตภัณฑ์ยาอื่นๆ อีกหลายชนิดที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อ HIV หรือเป็นผลจากกระบวนการของโรคที่เป็นอยู่

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิก phase 2b และ 3 ของส่วนประกอบแต่ละตัวของยาแสดงไว้ในตารางที่ 3 ด้านล่างจำแนกตามระบบอวัยวะของร่างกายตามเกณฑ์ของ MedDRA และความถี่ของการเกิด ความถี่กำหนดเป็น

พบบ่อยมาก	≥ 1 ใน 10
พบบ่อย	≥ 1 ใน 100 และ < 1 ใน 10
พบน้อย	≥ 1 ใน 1,000 และ < 1 ใน 100
พบน้อย	≥ 1 ใน 10,000 และ < 1 ใน 1,000

พบน้อยมาก < 1 ใน 10,000 รวมทั้งรายงานเดียว

ข้อมูลการศึกษาทางคลินิก

ข้อมูลความปลอดภัยทางคลินิกของ *DOVATO* ยังคงมีจำกัด อาการไม่พึงประสงค์ที่พบของยาสูตรผสมของ dolutegravir ร่วมกับ lamivudine ในการวิเคราะห์ข้อมูลรวมจากการศึกษาทางคลินิก Phase 3 (GEMINI-1 และ GEMINI-2) ในกลุ่มผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัสมาก่อน และจากการศึกษาทางคลินิก Phase 3 (TANGO) ศึกษา *DOVATO* ในกลุ่มผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านเรโทรไวรัสมาก่อนและสามารถกดไวรัสได้ โดยทั่วไปสอดคล้องกับลักษณะอาการไม่พึงประสงค์และความรุนแรงสำหรับส่วนประกอบแต่ละตัวของยาเมื่อให้ร่วมกับยาต้านเรโทรไวรัสอื่นๆ อาการไม่พึงประสงค์ที่พบจากการใช้ยาสูตรผสม [ความคิดปกติทางจิตประสาท: ง่วงนอน; ความถี่ พบบ่อย] แต่ไม่ได้อยู่ในเอกสารกำกับยาสำหรับยา dolutegravir และ lamivudine แต่ละตัว ไม่มีความแตกต่างของความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์จากการให้ยาสูตรผสมและยาเดี่ยว อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นจากการใช้ยาซึ่งพบในอาสาสมัครอย่างน้อย 2% ในแต่ละกลุ่มการรักษาของการวิเคราะห์ข้อมูลรวมของการศึกษา GEMINI-1 และ GEMINI-2 คือ คลื่นไส้ ปวดศีรษะ ท้องเสีย นอนไม่หลับ และ เวียนศีรษะ อาการนอนไม่หลับและน้ำหนักเพิ่มขึ้นเป็นอาการไม่พึงประสงค์อย่างเดียวกันที่เกิดขึ้นใหม่ในกลุ่มอาสาสมัครที่ได้รับยา *DOVATO* ที่มีความถี่ 2% ขึ้นไปในการศึกษาทางคลินิก TANGO

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์จากส่วนประกอบแต่ละตัวของ *DOVATO*

ระบบอวัยวะ	ความถี่*	Dolutegravir	Lamivudine
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	พบน้อย		จำนวนนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ โลหิตจาง จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ
ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน	พบน้อย	ปฏิกิริยาภูมิไวเกิน (โพรดคูหัวข้อ “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”) ภาวะ Immune Reconstitution Syndrome (โพรดคูหัวข้อ “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)	

ระบบอวัยวะ	ความถี่*	Dolutegravir	Lamivudine
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	พบบ่อย		จำนวนนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ โลหิตจาง จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ
ความผิดปกติทางจิต	พบบ่อย	มีความคิดที่จะฆ่าตัวตาย (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื้อที่มีประวัติของภาวะซึมเศร้าหรืออาการป่วยทางจิตมาก่อน) ซึมเศร้า วิตกกังวล นอนไม่หลับ ฝันผิดปกติ	
	พบบ่อย	พยายามที่จะฆ่าตัวตาย (โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ติดเชื้อที่มีประวัติของภาวะซึมเศร้าหรืออาการป่วยทางจิตมาก่อน)	
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบบ่อยมาก	ปวดศีรษะ	
	พบบ่อย	เวียนศีรษะ	ปวดศีรษะ
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้	พบบ่อยมาก	คลื่นไส้ ท้องเสีย	
	พบบ่อย	อาเจียน ท้องอืด ปวดท้อง ปวดท้องส่วนบน มวนท้อง	คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องส่วนบน ท้องเสีย
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	พบบ่อย	ตับอักเสบ	เอนไซม์ตับ (AST, ALT) เพิ่มขึ้นชั่วคราว
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	พบบ่อย	ผื่น คัน	ผื่น

ระบบอวัยวะ	ความถี่*	Dolutegravir	Lamivudine
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	พบไม่บ่อย		จำนวนนิวโทรฟิลในเลือดต่ำ โลหิตจาง จำนวนเกล็ดเลือดต่ำ
ความผิดปกติโดยทั่วไปและสถานะของบริเวณที่ให้ยา	พบบ่อย	เหนื่อยล้า	เหนื่อยล้า อ่อนเพลีย ไข้

* กำหนดความถี่ตามความถี่สูงสุดที่พบในการศึกษารวม GEMINI หรือการศึกษาของส่วนประกอบแต่ละตัว

การเปลี่ยนแปลงในการทดสอบเคมีทางห้องปฏิบัติการ

พบการเพิ่มขึ้นของค่า creatinine ในซีรัมภายใน 4 สัปดาห์แรกของการรักษาด้วย dolutegravir ร่วมกับ lamivudine และคงระดับอยู่ตลอด 48 สัปดาห์ พบการเปลี่ยนแปลงจากค่าเริ่มต้น (baseline) เฉลี่ย 10.3 ไมโครโมล/ลิตร (ช่วง -36.3 ถึง 55.7 ไมโครโมล/ลิตร) หลังจาก 48 สัปดาห์ของการรักษา การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่จัดว่ามีความสำคัญทางคลินิกเนื่องจากค่าเหล่านี้ไม่ได้สะท้อนถึงการเปลี่ยนแปลงของอัตราการกรองที่ glomerulus (โปรดดูหัวข้อ “คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์: ผลต่อการทำงานของไต”)

พบการเพิ่มขึ้นของค่าบิลิรูบินทั้งหมดเพียงเล็กน้อย (โดยไม่มีอาการดีซ่าน) ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir ร่วมกับ lamivudine การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่จัดว่ามีความสำคัญทางคลินิกเนื่องจากค่าเหล่านี้น่าจะสะท้อนถึงการแข่งขันระหว่าง dolutegravir และ unconjugated bilirubin สำหรับกลไกการขจัดยาปกติ (UGT1A1) (โปรดดูหัวข้อ “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: เมตาบอลิซึม”)

มีรายงานพบการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ creatine phosphokinase (CPK) โดยไม่มีอาการแสดงจากการรักษาด้วย dolutegravir ซึ่งส่วนใหญ่สัมพันธ์กับการออกกำลังกาย

กลุ่มผู้ติดเชื้อเด็ก

ยังไม่มีข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกถึงผลของ DOVATO ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเด็ก

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

มีการตรวจสอบการใช้ยา lamivudine เดี่ยวและแบบ dual nucleoside backbone ในการรักษาโดยการให้ร่วมกับยาต้านเรโทรไวรัสเพื่อรักษาเด็กที่ติดเชื้อ HIV ที่ไม่เคยหรือเคยได้รับ ART มาก่อน (ข้อมูลการใช้ยา lamivudine ในเด็กที่อายุน้อยกว่า 3 เดือน มีจำกัด) ไม่พบชนิดของอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มเติมจากที่พบในกลุ่มผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่

ข้อมูลหลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด

นอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์ที่รวมอยู่ในข้อมูลการศึกษาทางคลินิก พบอาการไม่พึงประสงค์ที่แสดงไว้ในตารางที่ 4 ด้านล่างระหว่างการใช้ dolutegravir และ/หรือ lamivudine ร่วมกับยาต้านเรโทรไวรัสอื่นๆ หลังยาได้รับอนุมัติให้วางจำหน่ายในตลาดแล้ว อาการเหล่านี้ได้รับการคัดเลือกมารวมอยู่เนื่องจากมีความเป็นไปได้ที่จะเกี่ยวข้องกับ dolutegravir และ/หรือ lamivudine

ตารางที่ 4 อาการไม่พึงประสงค์ซึ่งมาจากประสบการณ์การใช้หลังยาออกวางจำหน่ายในตลาด

ระบบอวัยวะของร่างกาย	ความถี่	Dolutegravir	Lamivudine
ความผิดปกติของระบบเลือดและน้ำเหลือง	พบน้อยมาก		ภาวะ pure red cell aplasia
ความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและภาวะโภชนาการ	พบบ่อย		ภาวะ hyperlactataemia
	พบน้อย		ภาวะ lactic acidosis ¹
ความผิดปกติของระบบประสาท	พบน้อยมาก		การรับรู้ความรู้สึกผิดปกติ มีรายงานการเกิดโรคของระบบประสาทส่วนปลาย แม้ว่าความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับยาจะยังไม่ชัดเจน
ความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้	พบน้อย		เอนไซม์ amylase ในซีรัมเพิ่มขึ้น ตับอ่อนอักเสบ แม้ว่าความสัมพันธ์เชิงสาเหตุกับ lamivudine จะยังไม่ชัดเจน
ความผิดปกติของตับและน้ำดี	พบน้อย	ตับวายเฉียบพลัน ²	
ความผิดปกติของผิวหนังและเนื้อเยื่อใต้ผิวหนัง	พบบ่อย		ผมร่วน
ความผิดปกติของกล้ามเนื้อและกระดูกโครงร่าง และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน	พบบ่อย		ปวดข้อ ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ
	พบบ่อย	ปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ	
	พบน้อย		ภาวะกล้ามเนื้อลายสลาย
Investigations	พบบ่อย	น้ำหนักเพิ่มขึ้น	

ภาวะ lactic acidosis (โปรดดูหัวข้อ “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)

มีรายงานการเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันในการรักษาที่มี dolutegravir แต่ยังไม่ทราบแน่ชัดว่า dolutegravir ส่งผลกระทบต่อผู้ติดเชื้อที่เกิดภาวะนี้อย่างไร

4.9 การได้รับยาเกินขนาด

อาการและอาการแสดง

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

ไม่พบอาการแสดงหรืออาการอย่างเฉพาะเจาะจงนอกเหนือจากอาการไม่พึงประสงค์ที่ระบุไว้หลังจากได้รับ lamivudine เกินขนาดอย่างเฉียบพลัน

การรักษา

การรักษาเพิ่มเติมควรเป็นไปตามการบ่งชี้ทางคลินิกหรือตามคำแนะนำของศูนย์พิษวิทยาของประเทศ

หากเกิดการได้รับยาเกินขนาดขึ้น ผู้ติดเชื้อควรได้รับการรักษาแบบประคับประคองร่วมกับการติดตามอย่างเหมาะสมตามความจำเป็น เนื่องจาก lamivudine ถูกกำจัดออกได้โดยการฟอกเลือดสามารถใช้ในการทำ continuous haemodialysis ในการรักษาการได้รับยาเกินขนาดถึงแม้ว่าจะยังไม่มีการศึกษาถึงเรื่องนี้ เนื่องจาก dolutegravir จับกับโปรตีนในพลาสมาได้สูง ยาจึงไม่น่าที่จะถูกกำจัดได้มากโดยการฟอกเลือด

5. คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

5.1 คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์

ATC code

กลุ่มการรักษาทางเภสัชวิทยา: ยาด้านเรโทรไวรัส, ยาด้านเรโทรไวรัสสำหรับการติดเชื้อ HIV, สูตรผสม

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 แยกตัวอย่างซ้ำๆ ออกมาจากตำแหน่งออกฤทธิ์ของ wild type integrase-DNA complex (ค่าครึ่งชีวิต 71 ชม.)

lamivudine เป็นยาในกลุ่ม NRTI และมีฤทธิ์แรงในการยับยั้งเชื้อ HIV-1 และ HIV-2 อย่างเฉพาะเจาะจง lamivudine ถูกเมตาบอลิซึมตามลำดับกันโดยเอนไซม์ kinase ในเซลล์ ไปเป็น triphosphate (TP) ซึ่งเป็นรูปที่ออกฤทธิ์และมีค่าครึ่งชีวิตในเซลล์ยาวนานขึ้นซึ่งทำให้สามารถให้ยาวันละครั้ง (โปรดดูหัวข้อ “คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์: การกำจัดยา”) lamivudine-TP เป็น substrate และเป็นตัวยับยั้งแบบแข่งขันของ HIV reverse transcriptase (RT) อย่างไรก็ตามฤทธิ์ในการต้านไวรัสหลักของยาทั้งสองคือโดยการรวมตัวกันของยาในรูปแบบ monophosphate เข้าในสาย DNA ของไวรัสทำให้การสร้างสายดีเอ็นเอ lamivudine-TP แสดงความชอบจับกับ host cell DNA polymerase น้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ

ผลทางเภสัชพลศาสตร์

ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่มเพื่อศึกษาช่วงขนาดยา ผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่ได้รับการรักษาด้วย dolutegravir เพียงอย่างเดียว (ING111521) แสดงการออกฤทธิ์ต้านไวรัสอย่างรวดเร็วและเป็นแบบขึ้นกับขนาดยาโดยมี 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

Dolutegravir แสดงฤทธิ์ต้านไวรัสต่อสายพันธุ์ในห้องปฏิบัติการที่เป็น wild-type HIV-1 โดยมีความเข้มข้นเฉลี่ยของยาที่ทำให้มีผลต่อการจำลองตัวของไวรัส 50% (EC₅₀) มีค่าเป็น 0.5 นาโนโมลาร์ (0.21 นาโนกรัม/มล.) ถึง 2.1 นาโนโมลาร์ (0.85 นาโนกรัม/มล.) ในเซลล์ peripheral blood mononuclear (PBMCs) และเซลล์ MT-4

ในการวิเคราะห์ความไวต่อ viral integrase โดยใช้ integrase coding region จากไวรัส clade B 13 สายพันธุ์ (หรือ isolate) ที่ได้จากทางคลินิก dolutegravir แสดงให้เห็นว่ามีความแรงของฤทธิ์ต้านไวรัสใกล้เคียงกับสายพันธุ์ในห้องปฏิบัติการโดยมีค่าเฉลี่ยของ EC₅₀ เป็น 0.52 นาโนโมลาร์ เมื่อทำการทดสอบใน PBMC assays กับกลุ่มเชื้อที่ประกอบด้วย HIV-1 ที่แยกได้จากทางคลินิก 24 สายพันธุ์ (หรือ isolate) [group M (clade A, B, C, D, E, F และ G) และ group O] และ HIV-2 ที่แยกได้จากทางคลินิก 3 สายพันธุ์ (หรือ isolate) ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ EC₅₀ เป็น 0.20 นาโนโมลาร์ และ EC₅₀ มีค่าตั้งแต่ 0.02-2.14 นาโนโมลาร์ สำหรับ HIV-1 ในขณะที่ค่าเฉลี่ยเรขาคณิตของ EC₅₀ เป็น 0.18 นาโนโมลาร์ และ EC₅₀ มีค่าตั้งแต่ 0.09-0.61 นาโนโมลาร์ สำหรับ HIV-2 ที่แยกได้

ฤทธิ์ต้านไวรัสของ lamivudine ต่อ HIV-1 ได้มีการประเมินในเซลล์หลายสายพันธุ์ รวมถึง monocytes และ PBMCs ด้วยวิธี standard susceptibility assays พบว่า EC₅₀ มีค่าตั้งแต่ 0.003 -0.17 ไมโครโมลาร์ EC₅₀ ของ lamivudine ต่อ HIV-1 หลายสายพันธุ์ (clade A-G) มีค่าตั้งแต่ 0.001 - 0.120 ไมโครโมลาร์ และต่อ HIV-2 isolate มีค่าตั้งแต่ 0.002 - 0.120 ไมโครโมลาร์ใน PBMCs

ฤทธิ์ต้านไวรัสเมื่อให้ยาร่วมกับยาต้านไวรัสตัวอื่นๆ

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

ไม่พบผลต้านการออกฤทธิ์ใน *in vitro* กับ lamivudine และยาด้านเรโทรไวรัสตัวอื่นๆ (ทดสอบกับ abacavir, didanosine, nevirapine, zalcitabine และ zidovudine)

ผลของซีรัมและโปรตีนในซีรัมของมนุษย์

การศึกษา *in vitro* บ่งชี้ว่ามีการเปลี่ยนแปลงในค่า EC_{50} ของ dolutegravir ไป 75 เท่า เมื่อมีซีรัมของมนุษย์ 100% (คำนวณโดยวิธี extrapolation) และมีค่า EC_{90} (PA- EC_{90}) ที่ปรับตามโปรตีนใน PBMCs ประมาณ 64 นาโนกรัม/มล. ความเข้มข้นต่ำสุดของ dolutegravir ขนาด 50 มก. ให้ครั้งเดียวในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยใช้ยา ยับยั้ง integrase มาก่อนคือ 1.20 ไมโครกรัม/มล. ซึ่งสูงกว่าค่า PA- EC_{90} จากการประมาณ 19 เท่า lamivudine แสดงให้เห็นว่ามีเภสัชจลนศาสตร์เป็นแบบเส้นตรงตลอดช่วงขนาดยาสำหรับการรักษาและมีการจับกับโปรตีนในพลาสมาต่ำ (น้อยกว่า 36%)

การดื้อยาในการทดลองแบบ *in vitro* และ *in vivo* (dolutegravir)

ไม่พบไวรัสที่ดื้อต่อ dolutegravir อย่างมากในช่วงการทำ passage 112 วัน ของ strain III B โดยพบว่ามีค่า fold change (FC) สูงสุด 4.1 เท่า สำหรับกลุ่มเชื้อไวรัสที่ดื้อยาหลังจากทำ passage ซึ่งมีการแทนที่กรดอะมิโนที่ตำแหน่ง conserved IN positions S153Y และ S153F การทำ passage ของเชื้อ HIV-1 wild-type สายพันธุ์ NL432 ด้วย dolutegravir พบการคัดเลือกสำหรับการแทนที่ E92Q (passage population virus FC=3.1) และ G193E (passage population virus FC=3.2) ในวันที่ 56 การทำ passage เพิ่มเติมของเชื้อไวรัส wild-type clade B, C และ A/G ด้วย dolutegravir พบการคัดเลือกสำหรับ G118R (site-directed mutant FC=10), S153T และ R263K (site-directed mutant FC=1.5)

ผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วย dolutegravir:

ไม่พบเชื้อที่เกิดการกลายพันธุ์ไปเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยา ยับยั้ง integrase หรือเกิดการดื้อต่อ NRTI backbone จากการศึกษาก่อนให้ยา dolutegravir 50 มก. วันละครั้งในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน

การดื้อยาในการทดลองแบบ *in vitro* และ *in vivo* (lamivudine)

การดื้อต่อ lamivudine ของเชื้อ HIV-1 เกี่ยวข้องกับการเกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดอะมิโน M184I หรือ M184V ใกล้กับบริเวณ active site ของ reverse transcriptase (RT) ของไวรัส การเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นทั้งในการศึกษา *in vitro* และในผู้ติดเชื้อ HIV-1 ที่รักษาด้วยยาด้านเชื้อเรโทรไวรัสที่ประกอบด้วย lamivudine

M184V mutant มีความไวต่อ lamivudine ลดลงอย่างมาก และความสามารถในการแบ่งตัวของไวรัสใน *in vitro* ลดลง

การดื้อยาในการทดลองแบบ *in vivo* (dolutegravir ร่วมกับ lamivudine)

ไม่พบอาสาสมัครที่เข้าเกณฑ์ confirmed virologic withdrawal (CVW) ตามที่ระบุในโปรโตคอลของการศึกษารวมของทั้ง GEMINI-1 และ GEMINI-2 ตลอด 144 สัปดาห์ หรือในการศึกษา TANGO ตลอด 144 สัปดาห์ มีไวรัสกลายพันธุ์ที่ดื้อต่อยา INSTI หรือ NRTI ในการศึกษา SAILING สำหรับผู้ติดเชื้อที่เคยได้รับการรักษามาก่อน (และไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยับยั้ง integrase) (จำนวน 354 ราย ในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir) พบการดื้อต่อยับยั้ง integrase เกิดขึ้นจากการรักษาที่สัปดาห์ที่ 48 ในผู้ติดเชื้อ 4 จาก 354 รายที่ได้รับ dolutegravir ที่มี virologic failure ในจำนวน 4 รายนี้ พบผู้ติดเชื้อ 2 รายมีการแทนที่ของ R263K integrase โดยมีค่า FC สูงสุด 1.93, ผู้ติดเชื้อ 1 ราย มีการแทนที่ของ integrase แบบ polymorphic V151V/I โดยมีค่า FC สูงสุด 0.92 และผู้ติดเชื้อ 1 รายที่มีการกลายพันธุ์ของ integrase ก่อนเข้าร่วมการศึกษาและคาดว่าเคยได้รับ integrase มาก่อนหรือมีการติดเชื้อไวรัสที่ดื้อต่อ integrase มาแต่ต้น การศึกษา DAWNING ในผู้ที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยับยั้ง integrase และดื้อต่อการรักษาแบบ first line NNRTI + NRTI 2 ชนิด ตลอด 48 สัปดาห์ พบอาสาสมัคร 2 รายจาก 314 รายได้รับ dolutegravir มีการแทนที่ของ integrase ด้วย G118R โดยมีค่า FC 15 หรือ 30 และลดความสามารถในการจำลองตัวของไวรัสลง 6.6 เท่าหรือ 18 เท่าเมื่อเทียบกับค่าเริ่มต้น การกลายพันธุ์ของ G118R และ R263K พบในการทดลองแบบ *in vitro* (โปรดดู ข้อมูล ด้านบน)

การดื้อยากลุ่ม

Site-directed INSTI mutant virus:

มีการศึกษาฤทธิ์ของ dolutegravir ต่อกลุ่มของเชื้อไวรัส HIV-1 ที่มีการกลายพันธุ์โดยใช้วิธี site-directed สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยากลุ่ม INSTI 60 สายพันธุ์ (แทนที่ตำแหน่งเดียว 28 สายพันธุ์ และแทนที่ 2 ตำแหน่งขึ้นไป 32 สายพันธุ์) สายพันธุ์ที่ดื้อต่อยากลุ่ม INSTI ที่มีการแทนที่ตำแหน่งเดียวที่ T66K, I151L และ S153Y มีความไวต่อ dolutegravir ลดลงมากกว่า 2 เท่า (ช่วงตั้งแต่ 2.3-3.6 เท่า จากค่าอ้างอิง) การแทนที่หลายตำแหน่งร่วมกันที่ T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R หรือ K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 และการแทนที่ที่ตำแหน่ง E138/G140/Q148 แสดงว่ามีความไวต่อ dolutegravir ลดลงมากกว่า 2 เท่า (ช่วงตั้งแต่ 2.5-21 เท่า จากค่าอ้างอิง)

Recombinant clinical isolates:

มีการวัดการออกฤทธิ์ของ dolutegravir สำหรับเชื้อสายพันธุ์ผสมที่ดื้อต่อ raltegravir 705 สายพันธุ์ ที่แยกมาจากเวชปฏิบัติโดย 93.9% (662/705) ของเชื้อที่แยกได้มี dolutegravir FC ≤ 10 และ 1.8% มี dolutegravir FC > 25 การกลายพันธุ์ที่ Y143 และ N155 pathway มีค่าเฉลี่ยของ FC เป็น 1.2 และ 1.5 ตามลำดับ ขณะที่การ

กลายพันธุ์ Q148 ร่วมกับอีก 1 ตำแหน่ง และ Q148 ร่วมกับการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่งอื่นอีก ≥ 2 ตำแหน่ง มีค่าเฉลี่ยของ FC เป็น 4.8 และ 6.0 ตามลำดับ

การดื้อยาข้ามกลุ่มจาก M184V reverse transcriptase:

การดื้อยาข้ามกลุ่มจำกัดเฉพาะกลุ่มยาเรโทรไวรัสชนิดยับยั้ง nucleoside

Zidovudine และ stavudine คงความสามารถในการต้านเรโทรไวรัสในเชื้อไวรัส HIV-1 ที่ดื้อต่อ lamivudine

Abacavir และ tenofovir คงความสามารถในการต้านเรโทรไวรัสในเชื้อไวรัส HIV-1 ที่ดื้อต่อ lamivudine ที่มีการกลายพันธุ์ที่ตำแหน่ง M184V เพียงตำแหน่งเดียว

ผลต่อ electrocardiogram

ในการศึกษาทางคลินิกแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุมด้วยยาหลอก แบบข้ามสลับ (placebo-controlled, cross-over) อาสาสมัครสุขภาพดี 42 คน ได้รับยาหลอก ยาน้ำแขวนตะกอน dolutegravir 250 มก. (ระดับยาในระบบไหลเวียนประมาณ 3 เท่า ของขนาดยา 50 มก. วันละครั้งที่ steady state) และ moxifloxacin (400 มก. เป็น active control) โดยการรับประทานครั้งเดียวแบบสุ่มลำดับ dolutegravir ไม่ทำให้ QTc interval ยาวนานขึ้นในช่วง 24 ชม. หลังจากให้ยา หลังจากปรับด้วยค่าเริ่มต้น (baseline) และยาหลอกแล้ว ค่าเฉลี่ยสูงสุดของการเปลี่ยนแปลง QTc ตามวิธี Fridericia correction (QTcF) เป็น 1.99 มิลลิวินาที (1-sided 95% upper CI: 4.53 มิลลิวินาที)

ไม่มีการทำการศึกษาแบบเดียวกันนี้กับ lamivudine

ผลต่อการทำงานของไต

มีการประเมินผลของ dolutegravir ต่อ creatinine clearance ในซีรัม (CrCl) อัตราการกรองผ่านโกลเมอรูลัส (GFR) โดยใช้ iohexol เป็น probe และ effective renal plasma flow (ERPF) โดยใช้ paraaminohippurate (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 เล็กน้อยที่พบในการศึกษาทางคลินิกเกิดขึ้นเนื่องจากการยับยั้งที่ไม่ได้ทำให้เกิดความผิดปกติต่อ organic cation transporter 2 (OCT2) ใน proximal renal tubules ซึ่งลดการขับออก creatinine ทางท่อไต

ในการวิเคราะห์รวมของการศึกษาทั้ง GEMINI-1 และ GEMINI-2 ในผู้ติดเชื้อผู้ใหญ่ที่ไม่เคยได้รับการรักษาที่ระยะเวลา 144 สัปดาห์ พบว่า dolutegravir และ lamivudine มีส่งผลกระทบต่อพารามิเตอร์ความปลอดภัย

ทางไตน้อยกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine กลุ่มที่ได้รับ dolutegravir และ lamivudine มีการเพิ่มขึ้นของ GFR อย่างมีนัยสำคัญโดยใช้สมการ cystatin C adjusted CKD-EPI เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine (เมื่อปรับค่าเฉลี่ยจากค่าเริ่มต้นแล้วได้ 12.2 และ 10.6 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร ตามลำดับ $p=0.008$) การเปลี่ยนแปลงจากการวิเคราะห์ค่าเริ่มต้นแสดงให้เห็นว่าอัตราส่วนของ albumin ในปัสสาวะต่อ creatinine และอัตราส่วนของ protein ต่อ creatinine ลดลงในกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir และ lamivudine เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine; ความแตกต่างมีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับอัตราส่วนของ protein ต่อ creatinine (อัตราส่วนของ albumin ในปัสสาวะต่อ creatinine สัดส่วน ณ สัปดาห์ที่ 144 ต่อค่าเริ่มต้นคือ 1.046 และ 1.104 ตามลำดับ $p=0.261$ และอัตราส่วนของ protein ต่อ creatinine สัดส่วน ณ สัปดาห์ที่ 144 ต่อค่าเริ่มต้นคือ 0.994 และ 1.193 ตามลำดับ $p<0.001$) พบการถอนตัวจากการศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวกับการทำงานของไต หรือเกณฑ์ความเป็นพิษต่อไตตามที่ระบุไว้ (eGFR <50 มล./นาที่/1.73 ตารางเมตร) ในกลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ dolutegravir และ lamivudine

5.2 คุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์

เมื่อให้ยาขณะท้องว่าง พบว่า dolutegravir มีชีวสมมูลย์เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างการใช้ DOVATO ชนิดเม็ดกับการให้ dolutegravir 50 มก. ร่วมกับ lamivudine 300 มก. แบบแยกเม็ด ทั้ง AUC และ C_{max}

เมื่อให้ยาขณะท้องว่าง พบว่า lamivudine AUC มีชีวสมมูลย์เมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างการใช้ DOVATO ชนิดเม็ดกับการให้ lamivudine 300 มก. ร่วมกับ dolutegravir 50 มก. แบบแยกเม็ด สำหรับ lamivudine C_{max} ของ DOVATO ชนิดเม็ดพบว่ามีค่าสูงกว่า 32% เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ lamivudine 300 มก. ร่วมกับ dolutegravir 50 มก. หลังจากการให้ยา DOVATO โดยการรับประทานซ้ำหลายครั้งในอาสาสมัครติดเชื้อ HIV ที่เคยได้รับการรักษามาก่อนในการศึกษา TANGO Phase 3 พบว่าค่า AUC และ C_{max} ที่ steady-state ของทั้ง dolutegravir และ lamivudine ใกล้เคียงกับปริมาณยาในร่างกายก่อนหน้า

การดูดซึม

Dolutegravir และ lamivudine มีการดูดซึมอย่างรวดเร็วหลังจากให้ยาโดยการรับประทาน ยังไม่มีการศึกษาถึงชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของ dolutegravir ชีวประสิทธิผลสัมบูรณ์ของ lamivudine ชนิดรับประทานในผู้ใหญ่เป็น 80-85% สำหรับ DOVATO ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาที่ความเข้มข้นในซีรัมถึงจุดสูงสุด (t_{max}) คือ ประมาณ 2.5 ชม. สำหรับ dolutegravir และ 1.0 ชม. สำหรับ lamivudine เมื่อให้ยาขณะท้องว่าง

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. 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.

ผลของอาหาร

การให้ *DOVATO* พร้อมอาหารที่มีไขมันสูงจะเพิ่มค่า AUC และ C_{max} ของ dolutegravir เป็น 33% และ 21% ตามลำดับ และลด C_{max} ของ lamivudine ลง 30% เมื่อเทียบกับการให้ยาขณะท้องว่าง ค่า AUC ของ lamivudine ไม่ถูกรบกวนจากอาหารที่มีไขมันสูง การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก

DOVATO อาจให้พร้อมอาหารหรือไม่พร้อมอาหารก็ได้

การกระจายยา

ปริมาณการกระจายยาที่ปรากฏของ dolutegravir (หลังจากให้ยาน้ำแขวนตะกอน โดยการรับประทาน, Vd/F) มีค่าประมาณ 12.5 ลิตร การศึกษาการให้ยา lamivudine โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำแสดงว่ามีปริมาณการกระจายยาที่ปรากฏเป็น 1.31 ลิตร/กก.

dolutegravir จับกับโปรตีนในพลาสมาของมนุษย์ได้สูง (ประมาณ 99.3%) ตามข้อมูลจากการทดลอง *in vitro* การจับกับโปรตีนในพลาสมาของ dolutegravir ไม่ขึ้นกับความเข้มข้น สัดส่วนระหว่างความเข้มข้นของสารกัมมันตรังสีที่สัมพันธ์กับยาในเลือดและในพลาสมาทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยระหว่าง 0.441-0.535 ซึ่งบ่งชี้ว่าสารกัมมันตรังสีกับเซลล์เม็ดเลือดมีความสัมพันธ์กันเพียงเล็กน้อย คาดว่าส่วนของ dolutegravir ที่อยู่ในรูปอิสระในพลาสมา มีประมาณ 0.2-1.1% ในอาสาสมัครสุขภาพดี มีประมาณ 0.4-0.5% ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องปานกลาง และมีประมาณ 0.8-1.0% ในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง และเป็น 0.5% ในผู้ติดเชื้อ HIV-1 lamivudine มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์แบบเส้นตรงตลอดช่วงขนาดยา สำหรับการรักษาและแสดงการจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ต่ำ (น้อยกว่า 36%)

dolutegravir และ lamivudine ปรากฏอยู่ในน้ำไขสันหลัง (CSF) ในผู้ติดเชื้อที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน 12 ราย ที่ได้รับแผนการรักษาที่ประกอบด้วย dolutegravir ร่วมกับ abacavir/lamivudine เป็นเวลา 16 สัปดาห์ ความเข้มข้นของ dolutegravir ในน้ำไขสันหลังมีค่าเฉลี่ย 15.4 นาโนกรัม/มล. ที่สัปดาห์ที่ 2 และมีค่า 12.6 นาโนกรัม/มล. ที่สัปดาห์ที่ 16 โดยมีค่าอยู่ในช่วงตั้งแต่ 3.7 ถึง 23.2 นาโนกรัม/มล. (ใกล้เคียงกันกับความเข้มข้นของยาในรูปแบบที่ไม่จับกับโปรตีนในพลาสมา) สัดส่วนของความเข้มข้นของ DTG ในน้ำไขสันหลังต่อพลาสมาอยู่ในช่วง 0.11-2.04% ความเข้มข้นของ dolutegravir ในน้ำไขสันหลังมีค่าเกินค่า IC_{50} ซึ่งสนับสนุนค่ามัธยฐานของการลดลงจากค่าตั้งต้นของ HIV-1 RNA ในน้ำไขสันหลัง 2.2 log หลังจากการรักษา 2 สัปดาห์ และ 3.4 log หลังจาก 16 สัปดาห์ (โปรดดูหัวข้อ “คุณสมบัติทางเภสัชพลศาสตร์”) ค่าเฉลี่ยของสัดส่วนของความเข้มข้นของ lamivudine ใน CSF/ซีรัม ที่ 2-4 ชม. หลังจากให้ยาโดยการรับประทานเป็นประมาณ 12% ยังไม่ทราบถึงปริมาณที่แท้จริงของ lamivudine ที่ผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางและความสัมพันธ์กับประสิทธิผลของยาทางคลินิก

dolutegravir พบได้ในระบบอวัยวะสืบพันธุ์ของผู้หญิงและผู้ชาย ค่า AUC ในของเหลวใน cervicovaginal เนื้อเยื่อที่ปากมดลูก และเนื้อเยื่อที่ช่องคลอดเป็น 6-10% ของระดับพลาสมาที่ steady-state ค่า AUC เป็น 7% ในน้ำอสุจิและ 17% ในเนื้อเยื่อของลำไส้ส่วนปลายของระดับพลาสมาที่ steady-state

เมตาบอลิซึม

dolutegravir ถูกเมตาบอลิซึมผ่าน UGT1A1 เป็นส่วนใหญ่ และผ่าน CYP3A เป็นส่วนน้อย (9.7% ของขนาดยาทั้งหมดที่ให้ในการศึกษา mass balance study ในมนุษย์) dolutegravir ส่วนใหญ่ไหลเวียนเป็นสารประกอบในพลาสมา การกำจัดออกทางไตในรูปแบบที่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงต่ำ (<1% ของขนาดยา) 53% ของขนาดยาที่ให้โดยการรับประทานทั้งหมดถูกขับออกมาในอุจจาระในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงซึ่งยังไม่ทราบว่าทั้งหมดหรือบางส่วนมาจากยาที่ไม่ถูกดูดซึมหรือการขับออกมาทางน้ำดีในรูปแบบ glucuronide conjugate ซึ่งสามารถสลายตัวต่อไปเป็นสารตั้งต้นในลำไส้ 31% ของขนาดยาที่ให้โดยการรับประทานทั้งหมดถูกขับออกมาในปัสสาวะในรูปแบบของสารประกอบ ether glucuronide (18.9% ของขนาดยาทั้งหมด) สารเมตาบอลิท์ N-dealkylation (3.6% ของขนาดยาทั้งหมด) และสารเมตาบอลิท์ที่เกิดจาก oxidation ที่ benzylic carbon (3.0% ของขนาดยาทั้งหมด)

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

การกำจัดยา

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

ยังไม่มีการศึกษาถึง DOVATO ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเด็ก

ในการศึกษาในเด็กซึ่งประกอบด้วยวัยรุ่นอายุ 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 5)

ตารางที่ 5 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 มีเด็กหนึ่งรายหนัก 37 กก. ได้รับขนาดยา 35 มก. วันละครั้ง

มีข้อมูลเพียงจำกัดในวัยรุ่นที่ได้รับ lamivudine 300 มก. ต่อวัน ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์เทียบเคียงกันได้ดีกับที่มีรายงานในผู้ใหญ่

ผู้สูงอายุ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ประชากรของ dolutegravir โดยใช้ข้อมูลผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 แสดงว่าอายุไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียน

มีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์สำหรับ dolutegravir และ lamivudine เพียงจำกัดในอาสาสมัครอายุ >65 ปี

ผู้ที่การทำงานของไตบกพร่อง

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้มาสำหรับ dolutegravir และ lamivudine เดี่ยวๆ ไม่ควรใช้ *DOVATO* ในผู้ที่มีการขจัด creatinine น้อยกว่า 30 มล./นาที่ เนื่องจากแม้ว่าไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดยาของ dolutegravir ในผู้ที่การทำงานของไตบกพร่องแต่มีความจำเป็นต้องลดขนาดยาของ lamivudine

การศึกษาของ lamivudine แสดงว่าความเข้มข้นในพลาสมา (AUC) เพิ่มขึ้นในผู้ที่การทำงานของไตผิดปกติเนื่องจากการขจัดยาลดลง

การขจัดยาทางไตในรูปแบบที่ไม่เปลี่ยนแปลงเป็นกลไกรองในการกำจัด dolutegravir มีการศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir ในอาสาสมัครที่มีการทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (CrCl <30 มล./นาที่) ไม่พบความแตกต่างทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีความสำคัญทางคลินิกระหว่างผู้ที่การทำงานของไตบกพร่องอย่างรุนแรง (CrCl <30 มล./นาที่) และอาสาสมัครสุขภาพดีที่มีลักษณะสอดคล้องกัน

ผู้ที่การทำงานของตับบกพร่อง

ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้มาสำหรับ dolutegravir และ lamivudine เดี่ยวๆ

จากข้อมูลที่ได้รับสำหรับ lamivudine ในผู้ที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางถึงรุนแรงและสำหรับ dolutegravir ในผู้ที่การทำงานของตับบกพร่องปานกลางแสดงว่าคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ไม่ได้มีผลกระทบอย่างมีนัยสำคัญจากการทำงานของตับ dolutegravir ถูกเมตาบอลิซึมและกำจัดออกโดยตับเป็นส่วนใหญ่ ในการศึกษาเปรียบเทียบผู้ที่มีการทำงานของตับบกพร่องปานกลาง (Child-Pugh category B) 8 ราย กับกลุ่มควบคุมที่เป็นผู้ใหญ่สุขภาพดีที่มีลักษณะสอดคล้องกัน 8 ราย ปริมาณยาในระบบไหลเวียนของ dolutegravir 50 มก. ที่ให้ครั้งเดียวมีค่าใกล้เคียงกันระหว่างสองกลุ่มนี้ ยังไม่มีการศึกษาถึงผลของภาวะการทำงานของตับบกพร่องอย่างรุนแรงต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir

การมีหลายรูปแบบของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมยา

ไม่มีหลักฐานว่าการมีหลายรูปแบบตามปกติของเอนไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอลิซึมยาจะเปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir ในระดับที่มีความสำคัญทางคลินิก 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) การมีหลายรูปแบบของ CYP3A4, CYP3A5 และ NR1I2 ไม่เกี่ยวข้องกับความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir

เพศ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรแสดงว่าไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกของเพศต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียน

ไม่พบความแตกต่างที่เกี่ยวข้องทางคลินิกในเภสัชจลนศาสตร์ของ lamivudine ระหว่างผู้ชายและผู้หญิง

เชื้อชาติ

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์ของกลุ่มประชากรโดยใช้ข้อมูลรวมทางเภสัชจลนศาสตร์จากการศึกษาทางคลินิกระยะ IIb และระยะ III ในผู้ใหญ่แสดงว่าไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกของเชื้อชาติต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียน เภสัชจลนศาสตร์ของ dolutegravir หลังการให้ยาโดยการรับประทานครั้งเดียวแก่อาสาสมัครชาวญี่ปุ่นจะใกล้เคียงกับค่าที่พบในอาสาสมัครชาวตะวันตก (อเมริกา)

ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ตามผลของเชื้อชาติไม่บ่งชี้ว่าจะต้องปรับขนาดยา dolutegravir หรือ lamivudine

การคิดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีหรือซี

การวิเคราะห์เภสัชจลนศาสตร์แบบ population บ่งชี้ว่าการคิดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีไม่มีผลที่เกี่ยวข้องทางคลินิกต่อปริมาณ dolutegravir ในระบบไหลเวียน มีข้อมูลเพียงจำกัดเกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์

ของอาสาสมัครที่มีการติดเชื้อร่วมกับไวรัสตับอักเสบบี (โปรดดูหัวข้อ “คำเตือนพิเศษและข้อควรระวังในการใช้ยา”)

สตรีมีครรภ์

เภสัชจลนศาสตร์ในการใช้ยา lamivudine ระหว่างตั้งครรภ์จะคล้ายคลึงกับในผู้ใหญ่ที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ ในมนุษย์พบว่า lamivudine สามารถข้ามผ่านทางรกได้ โดยความเข้มข้นของ lamivudine ในซีรัมของทารกแรกเกิดจะใกล้เคียงกับที่พบในมารดาและซีรัมในสายสะดือตอนคลอด

ยังไม่มีข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ในการใช้ยา dolutegravir ในสตรีมีครรภ์

การศึกษาทางคลินิก

อาสาสมัครที่ไม่เคยได้รับยาต้านเรโทรไวรัสมาก่อน

ประสิทธิผลของ DOVATO สนับสนุนด้วยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในเฟส 3 สองการศึกษาที่มีรูปแบบเหมือนกัน โดยเป็น randomised, double-blind, multicenter, parallel-group, มีกลุ่มควบคุม non-inferiority (GEMINI-1 [204861] และ GEMINI-2 [205543]) เป็นเวลานาน 148 สัปดาห์ มีอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ทั้งสิ้น 1,433 ราย ที่ไม่เคยได้รับยาต้านเรโทรไวรัสมาก่อนเข้าร่วมการศึกษา โดยอาสาสมัครที่เข้าร่วมจะถูกคัดกรอง HIV-1 RNA ในพลาสมาในช่วง 1,000 copies/มล. ถึง $\leq 500,000$ copies/มล. และถูกสุ่มมาใช้แผนการให้ยา 2 ชนิด คือ dolutegravir ร่วมกับ lamivudine วันละครั้ง หรือยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine วันละครั้ง จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผลในแต่ละการศึกษา GEMINI คือ สัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV-1 RNA ในพลาสมา < 50 copies/มล. ที่สัปดาห์ที่ 48 (ใช้วิธี snapshot algorithm สำหรับกลุ่ม ITT-E population)

ในการวิเคราะห์รวมขณะเริ่มต้น ค่ามัธยฐานของอายุของอาสาสมัครเป็น 33 ปี เป็นผู้หญิง 15% เป็นคนผิวขาว 69% อยู่ใน CDC Stage 3 (AIDS) 9% มี HIV-1 RNA ในพลาสมา $> 100,000$ copies/มล. 20% และมีจำนวน CD4+ น้อยกว่า 200 เซลล์/ มม.³ 8% ลักษณะเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกันระหว่างสองการศึกษาและกลุ่มการรักษา

จากการวิเคราะห์ผลการศึกษาหลักในการศึกษา GEMINI-1 และ GEMINI-2 ที่สัปดาห์ที่ 48 พบว่า dolutegravir ร่วมกับ lamivudine ไม่ด้อยกว่ายาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine ซึ่งสนับสนุนด้วยข้อมูลจากการวิเคราะห์รวมในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 ผลลัพธ์ด้านไวรัสวิทยาของการสุ่มให้การรักษาในการศึกษา GEMINI ที่สัปดาห์ที่ 48 (วิธี snapshot algorithm)

	ข้อมูลรวมของการศึกษา GEMINI-1 และ GEMINI-2*	
	DTG + 3TC N=716	DTG + TDF/FTC N=717
HIV-1 RNA <50 copies/มล.	91%	93%
ความแตกต่างของการรักษา† (ความเชื่อมั่น 95%)	-1.7 (-4.4, 1.1)	
Virologic non response	3%	2%
<u>เหตุผล</u>		
มีข้อมูลในช่วงเวลาและ ≥50 copies/มล.	1%	<1%
หยุดยาเนื่องจากขาดประสิทธิภาพ	<1%	<1%
หยุดยาเนื่องจากเหตุผลอื่นและ ≥50 copies/มล.	<1%	<1%
เปลี่ยนแปลงใน ART	<1%	<1%
ไม่มีข้อมูลทางไวรัสวิทยาในช่วงสัปดาห์ที่ 48	6%	5%
<u>เหตุผล</u>		
หยุดการศึกษา/ยาที่ศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์หรือเสียชีวิต	1%	2%
หยุดการศึกษา/ยาที่ศึกษาเนื่องจากเหตุผลอื่นๆ	4%	3%
ขาดข้อมูลในช่วงเวลาดังกล่าวแต่ยังทำการรักษาอยู่	<1%	0%
	HIV-1 RNA <50 copies/มล. โดยใช้ baseline covariates	
	n/N (%)	n/N (%)
Viral Load ในพลาสมาที่ baseline (copies/มล.)		
≤100,000	526 / 576 (91%)	531 / 564 (94%)
>100,000	129 / 140 (92%)	138 / 153 (90%)
จำนวน CD4+ ที่ baseline (เซลล์/ มม.³)		
≤200	50 / 63 (79%)	51 / 55 (93%)
>200	605 / 653 (93%)	618 / 662 (93%)
เพศ		
ผู้ชาย	555 / 603 (92%)	580 / 619 (94%)
ผู้หญิง	100 / 113 (88%)	89 / 98 (91%)
เชื้อชาติ		
คนผิวขาว	451 / 484 (93%)	473 / 499 (95%)
แอฟริกัน-อเมริกัน/สืบเชื้อสายจากแอฟริกัน/อื่นๆ	204 / 232 (88%)	196 / 218 (90%)
อายุ (ปี)		
<50	597 / 651 (92%)	597 / 637 (94%)
≥50	58 / 65 (89%)	72 / 80 (90%)

* ค่าที่ได้จากการวิเคราะห์รวมสอดคล้องกับค่าที่ได้จากแต่ละการศึกษา โดยผ่านเกณฑ์จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผลคือ ความแตกต่างของสัดส่วน HIV-1 RNA ในพลาสมา <50 copies/มล. ที่สัปดาห์ที่ 48 ด้วยวิธี snapshot algorithm ระหว่าง dolutegravir ร่วมกับ lamivudine กับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine ค่าความแตกต่างที่ปรับค่าคือ -2.6 (95% CI: -6.7; 1.5) สำหรับ GEMINI-1 และ -0.7 (95% CI: -4.3; 2.9) สำหรับ GEMINI-2 โดยใช้ non-inferiority margin ที่ 10%

† อ้างอิงจาก CMH-stratified analysis adjusting สำหรับการปรับตาม baseline stratification factors: HIV-1 RNA ในพลาสมา (≤ 100,000 copies/มล. และ >100,000 copies/มล.) และ จำนวน CD4+ (≤ 200 เซลล์/ มม.³ และ >200 เซลล์/ มม.³) การวิเคราะห์รวมแบ่งตามการศึกษา ประเมินโดยใช้ non-inferiority margin ที่ 10%

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา

ที่สัปดาห์ที่ 96 ในการศึกษา GEMINI-1 และ GEMINI-2 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ dolutegravir ร่วมกับ lamivudine (86% มี HIV-1 RNA ในพลาสมา <50 copies/มล. [ข้อมูลรวมของการศึกษา]) ยังคงไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine (90% มี HIV-1 RNA ในพลาสมา <50 copies/มล. [ข้อมูลรวมของการศึกษา]) ค่าความแตกต่างที่ปรับค่าในสัดส่วนและ 95% CI คือ -3.4% (-6.7, 0.0) ผลจากการวิเคราะห์รวมสอดคล้องกับค่าที่ได้จากแต่ละการศึกษา โดยผ่านเกณฑ์จุดยุติทุติยภูมิ (ความแตกต่างของสัดส่วน HIV-1 RNA ในพลาสมา <50 copies/มล. ที่สัปดาห์ที่ 96 ด้วยวิธี snapshot algorithm ระหว่าง dolutegravir ร่วมกับ lamivudine กับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine) ค่าความแตกต่างที่ปรับค่าคือ -4.9 (95% CI: -9.8, 0.0) สำหรับ GEMINI-1 และ -1.8 (95% CI: -6.4, 2.7) สำหรับ GEMINI-2 โดยอยู่ใน non-inferiority margin ที่ -10%

จำนวนมัลติเพล็กซ์ของ CD4+ T-cell เพิ่มขึ้นเป็น 269 เซลล์/ มม.³ ในกลุ่มที่ได้รับ DTG+3TC และเป็น 259 เซลล์/ มม.³ ในกลุ่มที่ได้รับ DTG+FTC/TDF ที่สัปดาห์ที่ 96

ที่สัปดาห์ที่ 144 ในการศึกษา GEMINI-1 และ GEMINI-2 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ dolutegravir ร่วมกับ lamivudine (82% มี HIV-1 RNA ในพลาสมา <50 copies/มล. [ข้อมูลรวมของการศึกษา]) ยังคงไม่ด้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine (84% มี HIV-1 RNA ในพลาสมา <50 copies/มล. [ข้อมูลรวมของการศึกษา]) ผลจากการวิเคราะห์ข้อมูลรวมสอดคล้องกับค่าที่ได้จากแต่ละการศึกษา โดยผ่านเกณฑ์จุดยุติทุติยภูมิ (ความแตกต่างของสัดส่วน HIV-1 RNA ในพลาสมา <50 copies/มล. ที่สัปดาห์ที่ 144 ด้วยวิธี snapshot algorithm ระหว่าง dolutegravir ร่วมกับ lamivudine กับยาสูตรผสม dolutegravir และ tenofovir/emtricitabine) ค่าความแตกต่างที่ปรับค่าและ 95% CI ของข้อมูลรวมคือ -1.8 (-5.8, 2.1) ค่าความแตกต่างที่ปรับค่าสำหรับ GEMINI-1 คือ -3.6 (95% CI: -9.4, 2.1) และ 0.0 (95% CI: -5.3, 5.3) สำหรับ GEMINI-2 โดยอยู่ใน non-inferiority margin ที่ -10%

จำนวนมัลติเพล็กซ์ของ CD4+ T-cell เพิ่มขึ้นเป็น 302 เซลล์/ มม.³ ในกลุ่มที่ได้รับ DTG+3TC และเป็น 300 เซลล์/ มม.³ ในกลุ่มที่ได้รับ DTG+FTC/TDF ที่สัปดาห์ที่ 144

อาสาสมัครที่ตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในเลือด

ประสิทธิผลของ *DOVATO* ในผู้ติดเชื้อ HIV ที่เคยได้รับยาต้านเรโทรไวรัสมาก่อนและตรวจไม่พบเชื้อไวรัส สนับสนุนด้วยข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในเฟส 3 โดยเป็น randomised, open-label, multicenter, parallel-group, มีกลุ่มควบคุม non-inferiority (TANGO [204862]) เป็นเวลานาน 200 สัปดาห์ มีอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่ติดเชื้อ HIV-1 ทั้งสิ้น 741 ราย ที่ได้รับยาในสูตรการรักษาด้วย tenofovir alafenamide (TBR) มาก่อน เข้าร่วมการศึกษาจนตรวจไม่พบเชื้อไวรัสในเลือด โดยอาสาสมัครจะถูกสุ่มในอัตราส่วน 1:1 เพื่อรับยา *DOVATO* วันละครั้งหรือได้รับยา TBR ต่อเนื่องนานจนถึง 148 สัปดาห์ ที่สัปดาห์ที่ 148 อาสาสมัครที่สุ่มให้ได้รับยา TBR ต่อเนื่องจะถูกสลับมารับยา *DOVATO* วันละครั้ง อาสาสมัครทุกคนจะถูกติดตามผลจนถึง

สัปดาห์ที่ 200 การสุ่มจะถูกแบ่งด้วย baseline third agent class (ยากลุ่ม protease inhibitor [PI], integrase inhibitor [INSTI], or non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor [NNRTI]) จุดยุติปฐมภูมิด้านประสิทธิผล คือ สัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV-1 RNA ในพลาสมา ≥ 50 copies/มล. (Virologic non response) ตามเกณฑ์ FDA snapshot ที่สัปดาห์ที่ 48 (ใช้วิธี snapshot algorithm ที่ปรับค่าสำหรับปัจจัยแบ่งการศึกษาแบบสุ่ม: Baseline Third Agent Class [INSTI, PI, NNRTI])

ในขณะที่เริ่มต้น ค่ามัธยฐานของอายุของอาสาสมัครเป็น 39 ปี เป็นผู้หญิง 8% เป็นคนเชื้อชาติอื่นที่ไม่ใช่คนผิวขาว 21% อยู่ใน CDC Stage C (AIDS) 5% และมีจำนวน CD4+ ≥ 200 เซลล์/มม.³ 98% ลักษณะเหล่านี้มีความคล้ายคลึงกันระหว่างสองกลุ่มการรักษา ระยะเวลามัธยฐานที่อาสาสมัครได้รับยาต้านเรโทรไวรัสคือ 2.8 ปี และ 2.9 ปีก่อนวันที่ 1 ที่ได้รับยา *DOVATO* และกลุ่มที่ได้รับ TBR ตามลำดับ อาสาสมัครส่วนใหญ่ได้รับยา INSTI-based TBR 78% และ 80% ในกลุ่มที่ได้รับยา *DOVATO* และกลุ่มที่ได้รับ TBR ตามลำดับ จากการวิเคราะห์ผลเบื้องต้น ที่สัปดาห์ที่ 48 พบว่า *DOVATO* ไม่ด้อยกว่า TBR ซึ่งมีอาสาสมัคร <1% ในทั้งสองกลุ่มการศึกษาที่มี virologic failure (HIV-1 RNA ในพลาสมา ≥ 50 copies/มล.) ใช้วิธี snapshot algorithm ในตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ผลลัพธ์ด้านไวรัสวิทยาของการสุ่มให้การรักษาในการศึกษา TANGO ที่สัปดาห์ที่ 48 (วิธี snapshot algorithm)

	DOVATO N=369	TBR N=372
HIV-1 RNA <50 copies/มล.*	93%	93%
Virologic non response (>50 copies/มล.)**	<1%	<1%
ความแตกต่างของการรักษา† (ความเชื่อมั่น 95%)	-0.3 (-1.2, 0.7)	
เหตุผลของ Virologic non response		
มีข้อมูลในช่วงเวลาและ ≥ 50 copies/มล.	0%	0%
หยุดยาเนื่องจากขาดประสิทธิภาพ	0%	<1%
หยุดยาเนื่องจากเหตุผลอื่นและ ≥ 50 copies/มล.	<1%	0%
เปลี่ยนแปลงใน ART	0%	0%
ไม่มีข้อมูลทางไวรัสวิทยาในช่วงสัปดาห์ที่ 48	7%	6%
เหตุผล		
หยุดการศึกษา/ยาที่ศึกษาเนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์หรือเสียชีวิต	3%	<1%
หยุดการศึกษา/ยาที่ศึกษาเนื่องจากเหตุผลอื่นๆ	3%	6%
ขาดข้อมูลในช่วงเวลาดังกล่าวแต่ยังทำการรักษาอยู่	0%	<1%
	HIV-1 RNA <50 copies/มล. โดยใช้ baseline covariates	
	n/N (%)	n/N (%)
จำนวน CD4+ ที่ baseline (เซลล์/ มม.³)		
< 500	92 / 98 (94%)	68 / 74 (92%)
≥ 500	252 / 271 (93%)	278 / 298 (93%)
Baseline Third Agent Class		
NNRTI	49 / 51 (96%)	42 / 48 (88%)
INSTI	268 / 289 (93%)	276 / 296 (93%)
PI	27 / 29 (93%)	28 / 28 (100%)
เพศ		
ผู้ชาย	323 / 344 (94%)	319 / 339 (94%)
ผู้หญิง	21 / 25 (84%)	27 / 33 (82%)
เชื้อชาติ		
คนผิวขาว	279 / 297 (94%)	272 / 289 (94%)
แอฟริกัน-อเมริกัน/สืบเชื้อสายจากแอฟริกัน/อื่นๆ	65 / 72 (90%)	74 / 83 (89%)
อายุ (ปี)		
< 50	271 / 290 (93%)	260 / 280 (93%)
≥ 50	73 / 79 (92%)	86 / 92 (93%)

* อ้างอิงจาก non-inferiority margin ที่ 8% พบว่า DOVATO ไม่ด้อยกว่า TBR ที่สัปดาห์ที่ 48 จากการวิเคราะห์หุ้ดขุม (สัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV-1 RNA ในพลาสมา <50 copies/มล.) เพราะขอบเขตล่างของ 95% CI สำหรับความแตกต่างของการรักษาที่ปรับค่าแล้วมากกว่า -8% ด้วยวิธี snapshot algorithm ค่าความแตกต่างที่ปรับค่า (95% CI) 0.2 (-3.4, 3.9)

** อ้างอิงจาก non-inferiority margin ที่ 4% พบว่า DOVATO ไม่ด้อยกว่า TBR ที่สัปดาห์ที่ 48 จากการวิเคราะห์ปฐมภูมิ (สัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV-1 RNA ในพลาสมา ≥ 50 copies/มล.) เพราะขอบเขตบนของ 95% CI สำหรับความแตกต่างของการรักษาที่ปรับค่าแล้วน้อยกว่า 4%

† อ้างอิงจาก CMH-stratified analysis adjusting สำหรับ Baseline Third Agent Class (PI, NNRTI, INSTI)

N = จำนวนอาสาสมัครในแต่ละกลุ่มการรักษา; TBR = tenofovir alafenamide based regimen;

INSTI = Integrase inhibitor; NNRTI = Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI = Protease Inhibitor

ที่สัปดาห์ที่ 96 ในการศึกษา TANGO พบว่าสัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV-1 RNA ในพลาสมา ≥ 50 copies/มล. (ใช้วิธี snapshot) คือ 0.3% และ 1.1% ในกลุ่มที่ได้รับ *DOVATO* และ TBR ตามลำดับ อ้างอิงจาก non-inferiority margin ที่ 4% พบว่า *DOVATO* ยังคงไม่ด้อยกว่า TBR เนื่องจากขอบเขตบนของ 95% CI สำหรับความแตกต่างของการรักษาที่ปรับค่าแล้ว (-2.0%, 0.4%) น้อยกว่า 4% สำหรับประชากร ITT E

จำนวนมัธยฐานการเปลี่ยนแปลงของ CD4+ T-cell จากค่าเริ่มต้นที่สัปดาห์ที่ 96 คือ 61 เซลล์/ มม.³ ในกลุ่มที่ได้รับ *DOVATO* และเป็น 45 เซลล์/ มม.³ ในกลุ่มที่ได้รับ TBR

ที่สัปดาห์ที่ 144 ในการศึกษา TANGO พบว่าสัดส่วนของอาสาสมัครที่มี HIV-1 RNA ในพลาสมา ≥ 50 copies/มล. (ใช้วิธี snapshot) คือ 0.3% และ 1.3% ในกลุ่มที่ได้รับ *DOVATO* และ TBR ตามลำดับ อ้างอิงจาก non-inferiority margin ที่ 4% พบว่า *DOVATO* ยังคงไม่ด้อยกว่า TBR เนื่องจากขอบเขตบนของ 95% CI สำหรับความแตกต่างของการรักษาที่ปรับค่าแล้ว (-2.4%, 0.2%) น้อยกว่า 4% สำหรับประชากร ITT E

จำนวนมัธยฐานการเปลี่ยนแปลงของ CD4+ T-cell จากค่าเริ่มต้นที่สัปดาห์ที่ 144 คือ 36 เซลล์/ มม.³ ในกลุ่มที่ได้รับ *DOVATO* และเป็น 35 เซลล์/ มม.³ ในกลุ่มที่ได้รับ TBR

Antiretroviral Pregnancy Registry

APR ได้รับรายงานมากกว่า 1,300 ราย ของการใช้ dolutegravir ระหว่างการตั้งครรภ์ที่มีทารกแรกคลอด ประกอบด้วยการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกมากกว่า 870 รายและการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สามมากกว่า 500 ราย โดยพบความผิดปกติแต่กำเนิด 29 รายและ 25 รายตามลำดับ ความชุก (95% CI) ของความผิดปกติในการเกิดจากการใช้ Dolutegravir ระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก คือ 3.3% (2.2%, 4.7%) และในการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สาม คือ 5.0% (3.2%, 7.3%)

APR ได้รับรายงานมากกว่า 13,000 ราย ของการใช้ lamivudine ระหว่างการตั้งครรภ์ที่มีทารกแรกคลอด ประกอบด้วยการตั้งครรภ์ไตรมาสแรกมากกว่า 5,600 รายและการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สามมากกว่า 7,500 ราย โดยพบความผิดปกติแต่กำเนิด 173 รายและ 219 รายตามลำดับ ความชุก (95% CI) ของความผิดปกติในการเกิดจากการใช้ lamivudine ระหว่างการตั้งครรภ์ไตรมาสแรก คือ 3.1% (2.6%, 3.6%) และในการตั้งครรภ์ไตรมาสที่สอง/สาม คือ 2.9% (2.5%, 3.3%)

ข้อมูลที่มีจาก APR แสดงให้เห็นว่าไม่มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของความผิดปกติในการเกิดจากการใช้ dolutegravir หรือ lamivudine เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราเริ่มต้นในประชากรอ้างอิงสองกลุ่มจากระบบ surveillance (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program พบความผิดปกติ 2.72 ต่อการเกิด 100 และ the Texas Birth Defects Registry พบความผิดปกติ 4.17 ต่อการเกิด 100)

เด็ก

ยังไม่มีข้อมูลการศึกษาทางคลินิกของ *DOVATO* ในกลุ่มผู้ติดเชื้อเด็ก

ในการศึกษาทางคลินิกระยะ I/II แบบ multicenter, open-label (P1093/ING112578) นาน 48 สัปดาห์ มีการประเมินค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ ความปลอดภัย ความทนต่อยา และประสิทธิผลของ 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

การก่อมะเร็ง/การก่อการกลายพันธุ์

Dolutegravir ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์หรือทำให้โครโมโซมแตกหักจากการทดสอบ *in vitro* ในแบคทีเรีย และเซลล์เพาะเลี้ยงของ mammalian cell และการทดสอบ *in vivo* ใน micronucleus assay ของสัตว์กักตเพาะ dolutegravir ไม่ทำให้เกิดการก่อมะเร็งในการศึกษาระยะยาวในหนูเม้าส์และหนูแรท

lamivudine ไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ในการทดลองในแบคทีเรีย แต่เช่นเดียวกับ nucleoside analogues หลายชนิด มีผลในการทดลอง *in vitro* mammalian เช่น mouse lymphoma assay ซึ่งสอดคล้องกับฤทธิ์ที่ทราบอยู่แล้วของ nucleoside analogues อื่นๆ การทดสอบ *in vivo* ใน micronucleus ของหนูแรทด้วย lamivudine ในการให้ยาร่วมกันมีผลเป็นลบ

การศึกษาแบบ *in vivo* ของหนูแรทพบว่า lamivudine ไม่แสดงความเป็นพิษต่อยีนด้วยวิธี metaphase analysis of bone marrow และ unscheduled DNA synthesis ผลการศึกษาการก่อมะเร็งในระยะยาวในหนูเม้าส์และหนูแรทไม่แสดงถึงความเป็นไปได้ที่จะมีการก่อมะเร็งที่ปริมาณยาในระบบไหลเวียนประมาณ 12-72 เท่าของระดับยาในพลาสมาในทางคลินิก

พิษวิทยาของระบบสืบพันธุ์

การเจริญพันธุ์

การศึกษาถึงการเจริญพันธุ์ในหนูแรทแสดงว่า dolutegravir และ lamivudine ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์ของหนูเพศผู้หรือเพศเมีย

dolutegravir ไม่มีผลต่อการสืบพันธุ์ของหนูแรทเพศผู้หรือเพศเมียที่ขนาดยาสูงถึง 1,000 มก./กก./วัน ซึ่งเป็นขนาดยาสูงสุดที่ใช้ทดสอบ (33 เท่า ของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. จากค่า AUC)

การตั้งครรภ์

ในการศึกษาความเป็นพิษต่อระบบสืบพันธุ์ในสัตว์พบว่า dolutegravir และ lamivudine สามารถข้ามผ่านรกได้

การให้ยา dolutegravir ทางปากแก่หนูแรทที่ดื่งท้องที่ขนาดยาถึง 1,000 มก./กก./วัน จากวันที่ 6-17 ของการตั้งท้องไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อตัวแม่ ความเป็นพิษต่อพัฒนาการของตัวอ่อน หรือทารกวิรูป (37.9 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. จากค่า AUC)

การให้ยา dolutegravir ทางปากแก่กระต่ายที่ดื่งท้องที่ขนาดยาถึง 1,000 มก./กก./วัน จากวันที่ 6-18 ของการตั้งครรภ์ไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อพัฒนาการของตัวอ่อนหรือทารกวิรูป (0.56 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. จากค่า AUC) ในกระต่าย พบความเป็นพิษต่อตัวแม่ (ลดการกินอาหาร อุจจาระ/ปัสสาวะน้อยหรือไม่มี กดการเพิ่มของน้ำหนักตัว) ที่ขนาดยา 1,000 มก./กก. (0.56 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. จากค่า AUC)

lamivudine ไม่ก่อให้เกิดทารกวิรูปในการศึกษาในสัตว์ แต่มีการบ่งชี้ว่ามีการเพิ่มขึ้นของการเสียชีวิตของเอ็มบริโอในระยะแรกในกระต่ายที่มีระดับปริมาณยาในระบบไหลเวียนเปรียบเทียบกับในมนุษย์ อย่างไรก็ตามไม่พบหลักฐานการเกิดการแท้งของเอ็มบริโอในหนูแรทที่ระดับยาในระบบไหลเวียนประมาณ 32 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนที่ให้ผลทางคลินิก (ตามค่า C_{max})

ความเป็นพิษและ/หรือเภสัชวิทยาในสัตว์ทดลอง

มีการประเมินผลของการให้ยาทุกวันเป็นเวลานานด้วย dolutegravir ขนาดสูงในการศึกษาความเป็นพิษของการให้ยาซ้ำโดยให้ยาทางปากในหนูแรท (ถึง 26 สัปดาห์) และในลิง (ถึง 38 สัปดาห์) ผลส่วนใหญ่ของ dolutegravir คือความทนไม่ได้หรืออาการระคายเคืองของกระเพาะอาหารและลำไส้ในหนูแรทและลิงที่ขนาดยาที่ทำให้มีปริมาณยาในระบบไหลเวียนประมาณ 30 และ 1.2 เท่าของปริมาณยาในระบบไหลเวียนของมนุษย์ที่ขนาดยา 50 มก. จากค่า AUC ตามลำดับ เนื่องจากความทนไม่ได้ของกระเพาะอาหารและลำไส้ได้รับการพิจารณาว่าเกิดเนื่องจากการบริหารยาเฉพาะที่ หน่วย มก./กก. หรือ มก./ม² จึงเหมาะสมที่จะใช้กำหนดการป้องกันความปลอดภัยสำหรับความเป็นพิษนี้ ความทนไม่ได้ของกระเพาะอาหารและลำไส้ในลิงเกิดขึ้นที่ 30 เท่าของขนาดยาเทียบตาม มก./กก. ของมนุษย์ (จากน้ำหนัก 50 กก. ของมนุษย์) และ 11 เท่าของขนาดยาเทียบตาม มก./ม² ของมนุษย์สำหรับขนาดยาในทางคลินิกรวม 50 มก. ต่อวัน

6. รายละเอียดทางเภสัชกรรม

6.1 รายการตัวยามีสำคัญ

แกนกลางของเม็ดยา:

Microcrystalline Cellulose

Sodium Starch Glycolate

Magnesium stearate

Mannitol (E421)

Povidone (K29/32)

Sodium Stearyl Fumarate

ส่วนเคลือบของเม็ดยา:

Hypromellose (E464)

Macrogol

Titanium Dioxide (E171)

6.2 การไม่เข้ากันของยา

ไม่พบความไม่เข้ากันของยา

6.3 อายุของยา

วันหมดอายุระบุอยู่บนบรรจุภัณฑ์

6.4 ข้อควรระวังพิเศษในการเก็บยา

ห้ามเก็บที่อุณหภูมิสูงกว่า 30 °ซ

6.5 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ยาเม็ด *DOVATO* บรรจุในขวดสีขาวพูนที่ทำจาก HDPE (high density polyethylene) ปิดด้วยฝาขวดชนิดป้องกันเด็กเปิดที่ทำจาก polypropylene

ในแต่ละกล่องจะมียา 1 ขวด บรรจุยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 30 เม็ด

6.6 คำแนะนำในการใช้ยา

ไม่มีคำแนะนำเป็นพิเศษสำหรับการใช้หรือการจัดการผลิตภัณฑ์นี้

7. ชื่อผู้รับอนุญาตผลิตหรือนำหรือสั่งยาแผนปัจจุบันเข้ามาในราชอาณาจักร

บริษัท แกแล็กโซสมิทไคลน์ (ประเทศไทย) จำกัด

8. เลขทะเบียนตำรับยา

2C 19/63 (NC), 2C 6/67 (NC)

9. วันที่ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับยา

9 ธันวาคม 2563, 31 พฤษภาคม 2567

10. วันที่มีการแก้ไขปรับปรุงเอกสาร

17 สิงหาคม 2566

Version number: GDS10/IPI09

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.

DOVATO TAB IPI 9.0 TH