

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТИВИКАЙ® / TIVICAY®

Регистрационный номер: ЛП-002536.

Торговое наименование препарата: Тивикай® / Tivicay®.

Международное непатентованное наименование: долутегравир / dolutegravir.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

1 таблетка содержит:

Наименование компонентов	Количество, мг
Ядро таблетки	
<i>Действующее вещество</i>	
Долутегравир натрия (в пересчете на долутегравир в виде свободной кислоты)	52,6 (50,0)
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Маннитол	q.s. (до 145,4)
Целлюлоза микрокристаллическая	60,0
Повидон-К29/32	15,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	21,0
Натрия стеарилфумарат	6,0
Масса ядра таблетки	300,0
Пленочная оболочка	
Опадрай® II желтый 85F92461	9,0
Масса таблетки с оболочкой	309,0

Состав пленочной оболочки:

Опадрай® II 85F92461	Наименование компонентов	Количество, % м/м
Желтый	Поливиниловый спирт, частично гидролизированный	40,00
	Титана диоксид	23,45
	Макрогол / Полиэтиленгликоль	20,20
	Тальк	14,80
	Железа оксид желтый	1,55

ОПИСАНИЕ

Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета с выгравированной надписью «SV 572» с одной стороны и «50» — с другой стороны.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AX12.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Долутеграви́р ингибирует интегразу ВИЧ посредством связывания с активным участком интегразы и блокирования этапа переноса цепи во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность в культуре клеток

Значение ИК₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) долутеграви́ра в отношении различных лабораторных штаммов при использовании моноклеарных клеток периферической крови (МКПК) составляло 0,5 нМ, а при использовании клеток МТ-4 находилось в диапазоне 0,7–2 нМ. Сходные значения ИК₅₀ наблюдались для клинических изолятов, без существенных различий между субтипами; в панели, состоящей из 24 изолятов ВИЧ-1 субтипов А, В, С, D, E, F и G и группы О, среднее значение ИК₅₀ составило 0,2 нМ (диапазон 0,02–2,14). Среднее значение ИК₅₀ для трех изолятов ВИЧ-2 составило 0,18 нМ (диапазон 0,09–0,61).

Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами

Не наблюдались антагонистические эффекты *in vitro* между долутеграви́ром и другими исследованными антиретровирусными препаратами: ставудином, абакави́ром, эфавирензом, невирапи́ном, лопинави́ром, ампренави́ром, энфувирти́дом, маравиро́ком, адефови́ром и ралтеграви́ром. Кроме того, рибави́рин не оказывал выраженного влияния на активность долутеграви́ра.

Влияние сыворотки крови человека

В 100 % сыворотке крови человека отмечалось в среднем 75-кратное изменение (КИ) концентрации белка, в результате чего ИК₉₀ (ингибирующая концентрация, необходимая для 90 % ингибирования), скорректированная с учетом связывания с белками, составляла 0,064 мкг/мл.

Резистентность

Резистентность in vitro

Развитие резистентности *in vitro* изучают с помощью серийного пассажа. Во время 112-дневного пассажа лабораторного штамма ПИВ ВИЧ-1 выделенные мутации развивались медленно, с заменами в позициях S153Y и F, что приводило максимум к 4-кратному изменению (КИ) чувствительности (диапазон 2–4). Эти мутации не были выделены у пациентов, получавших терапию долутегравиrom в рамках клинических исследований. С помощью штамма NL432 были выделены мутации E92Q (КИ = 3) и G193E (КИ = 3). Мутация E92Q была выделена у пациентов с изначально существовавшей резистентностью к ралтегравиру, впоследствии получавших терапию долутегравиrom (считается вторичной мутацией для долутегравира). Дополнительный пассаж субтипов В, С и А/Г вирусов дикого типа в присутствии долутегравира приводил к селекции мутаций R263K, G118R и S153T.

В ходе клинических исследований сообщалось о замене R263K у двух отдельных пациентов с вирусом субтипов В и С, ранее получавших антиретровирусную терапию, но не получавших терапию ингибиторами интегразы, однако влияние на чувствительность к долутегравиру *in vitro* отсутствовало. Замена G118R снижает чувствительность к долутегравиру у сайт-направленных мутантных штаммов (КИ = 10), но не была обнаружена у пациентов, получавших долутегравиr в клинических исследованиях фазы III.

Первичные мутации для ралтегравира и элвитегравира (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) по отдельности не оказывают влияние на чувствительность к долутегравиру *in vitro*. При добавлении к этим первичным мутациям вторичных мутаций, развившихся под воздействием ингибиторов интегразы (для ралтегравира и элвитегравира) в ходе экспериментов с сайт-направленными мутантными штаммами, чувствительность к долутегравиру оставалась неизменной (КИ < 2 по сравнению с вирусом дикого типа), за исключением случая с мутациями Q148, где наблюдалась КИ 5–10 или выше для комбинаций некоторых вторичных мутаций. Влияние мутаций Q148 (H/R/K) было также подтверждено в экспериментах с сайт-направленными мутантными штаммами с применением пассажей. В серийном пассаже со штаммом NL432, начиная с сайт-направленных мутантных штаммов с заменами N155H или E92Q, не наблюдалось дальнейшее развитие резистентности (КИ около 1, без изменений). Напротив, начиная с мутантных штаммов с заменой Q148H (КИ = 1), наблюдался ряд вторичных мутаций с последующим повышением КИ до значений >10.

Клинически значимое пороговое значение фенотипической резистентности (КИ по сравнению с вирусом дикого типа) не определено; генотипическая резистентность лучше позволяла спрогнозировать результат.

705 резистентных к ралтегравиру изолятов, выделенных у пациентов, ранее получавших терапию ралтегравиrom, были проанализированы на чувствительность к долутегравиру. Значение КИ для долутегравира составляет ≤ 10 в отношении 94 % из 705 клинических изолятов.

Резистентность in vivo

Не было выявлено развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или НИОТ у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутеграви́р + 2 НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III (n=1118, наблюдение в течение 48–96 недель).

В группе пациентов, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ингибиторов интегразы (исследование SAILING), замены, связанные с приемом ингибиторов интегразы, наблюдались у 4/354 пациентов (наблюдение в течение 48 недель), получавших долутеграви́р в комбинации с фоновой терапией по выбору исследователя. Из этих четырех пациентов у двух отмечалась уникальная замена R263K в гене интегразы с максимальной КИ 1,93, у одного пациента была отмечена полиморфная замена V151V/I в гене интегразы с максимальной КИ 0,92 и у одного пациента изначально имелись мутации в гене интегразы – как предполагается, этот пациент ранее принимал ингибиторы интегразы или был инфицирован путем трансмиссии резистентным к ингибиторам интегразы вирусом. Мутация R263K была также выделена *in vitro* (см. выше).

На фоне резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (исследование VIKING-3) следующие мутации были выделены у 32 пациентов с вирусологической неэффективностью, определенной протоколом исследования (ВНОП), на 24-й неделе с парными генотипами (все пациенты получали долутеграви́р 50 мг два раза в сутки с оптимизированной базовой терапией): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), N155H (n=1) и E157E/Q (n=1). Резистентность к ингибиторам интегразы, связанная с проведением терапии, обычно развивалась у пациентов с изначально существующей мутацией Q148 (на исходном этапе терапии или в анамнезе). У пяти других пациентов ВНОП была отмечена в период между 24 и 48 недель, и у двух из этих пяти пациентов были выявлены мутации, связанные с проведением терапии. Наблюдались следующие мутации или сочетания мутаций, возникшие во время проведения терапии: L74I (n=1), N155H (n=2).

Влияние на показатели электрокардиограммы

Не было выявлено значимое влияние долутеграви́ра на интервал QTc при применении в дозах, примерно в 3 раза превышающих терапевтические.

Фармакокинетика

Фармакокинетика долутеграви́ра сходна у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Степень вариабельности параметров фармакокинетики долутеграви́ра колеблется от низкой до умеренной. В исследованиях фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации в группе испытуемых (CVb%) для площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) и для максимальной концентрации (C_{max}) варьировал от ~ 20 до 40 %, а концентрация в конце интервала дозирования (C_t) — от 30 до 65 %. Вариабельность фармакокинетики долутеграви́ра между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев.

Внутрииндивидуальная вариабельность ($CV_w\%$) была ниже, чем вариабельность между участниками.

Всасывание

Долутеграви́р быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема препарата в форме таблеток составляет 2–3 ч. Линейность фармакокинетики долутеграви́ра зависит от дозы и лекарственной формы. После приема внутрь долутеграви́р в форме таблеток в целом проявлял нелинейную фармакокинетику, с менее чем пропорциональным дозе повышением экспозиции в плазме крови в диапазоне доз от 2 до 100 мг, однако повышение экспозиции долутеграви́ра, по всей вероятности, пропорционально дозе в диапазоне от 25 до 50 мг.

Долутеграви́р можно принимать независимо от приема пищи. При приеме пищи повышается степень и снижается скорость всасывания долутеграви́ра. Биодоступность долутеграви́ра зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров $AUC_{(0-\infty)}$ долутеграви́ра повышалась на 33 %, 41 % и 66 %, C_{max} повышалась на 46 %, 52 % и 67 %, T_{max} удлинялось до 3, 4 и 5 ч по сравнению с 2 ч при приеме натощак, соответственно. Данное увеличение показателей не считается клинически значимым.

Абсолютная биодоступность долутеграви́ра не установлена.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутеграви́р в значительной степени (приблизительно на 99,3 %) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения долутеграви́ра (после приема внутрь в форме суспензии, V_d/F) составляет около 12,5 л. Связывание долутеграви́ра с белками плазмы крови не зависело от концентрации. Соотношение общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составляло в среднем 0,441–0,535, что указывает на минимальную степень связывания радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови. Свободная фракция долутеграви́ра в плазме крови составляет примерно 0,2–1,1 % у здоровых добровольцев, примерно 0,4–0,5 % у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести, 0,8–1,0 % у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени и 0,5 % у пациентов, инфицированных ВИЧ-1.

Долутеграви́р проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 12 пациентов, ранее не получавших лечение, которые принимали долутеграви́р с комбинацией абакави́р/ламивудин в течение 16 недель, концентрация долутеграви́ра в СМЖ составляла в среднем 15,4 нг/мл на 2-й неделе и 12,6 нг/мл на 16-й неделе, с диапазоном от 3,7 до 23,2 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного вещества в плазме крови). Соотношение концентрации долутеграви́ра в СМЖ и в плазме крови варьировало от 0,11 до 2,04 %. Концентрация долутеграви́ра в СМЖ превышала IK_{50} , что подтверждает медианное снижение содержания РНК ВИЧ-1 в СМЖ по сравнению с исходным значением 2,2 log после 2-недельной терапии и 3,4 log после 16-недельной терапии (см. подраздел «Фармакодинамика»).

Долутеграви́р обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервикагоинальной жидкости, цервикальной и вагинальных тканях составила 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. AUC в семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки — 17 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии.

Метаболизм

Долутеграви́р главным образом метаболизируется уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазой (УДФ-ГТ1А1) с незначительным участием изофермента CYP3A (9,7 % общей принятой дозы в исследовании баланса масс у человека). Долутеграви́р является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, выведение через почки в неизменном виде незначительно (< 1 % дозы). 53 % общей дозы при приеме внутрь выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, обусловлено ли это явление, полностью или частично, неполным всасыванием лекарственного препарата или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который может подвергаться дальнейшему распаду с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 31 % общей дозы при приеме внутрь выводится почками в форме эфира глюкуронида долутеграви́ра (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензилового углерода (3,0 % общей дозы).

Выведение

Конечный период полувыведения долутеграви́ра составляет около 14 ч, кажущийся общий клиренс (CL/F) — 0,56 л/ч.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика долутеграви́ра была изучена у 10 детей в возрасте от 12 до 18 лет. Было показано, что применение долутеграви́ра в дозе 50 мг один раз в сутки приводило к экспозиции, сопоставимой с таковой у взрослых пациентов, которые принимали 50 мг долутеграви́ра один раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ применения долутеграви́ра с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутеграви́ра.

Данные по фармакокинетике долутеграви́ра у пациентов старше 65 лет ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

Долутеграви́р в незначительной степени выводится почками в неизменном виде. Было проведено исследование фармакокинетики долутеграви́ра у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетических параметров между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Доступные данные о

применении долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, ограничены; тем не менее, различия в экспозиции не ожидаются.

Пациенты с нарушением функции печени

Долутеграви́р метаболизируется и выводится главным образом печенью. В исследовании, в котором сравнивали данные 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев, экспозиция после приема однократной дозы 50 мг долутегравира была сходной для этих двух групп. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучено.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Отсутствуют доказательства того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, влияют на фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у лиц с генотипами УДФ-ГТ1А1 ($n = 7$), у которых отмечался незначительный метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был на 32 % ниже, а AUC была на 46 % выше, чем у лиц с генотипами с нормальным метаболизмом посредством УДФ-ГТ1А1 ($n = 41$). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира.

Пол

На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев (мужчины: $n = 17$, женщины: $n = 24$), обнаружено, что среди здоровых добровольцев экспозиция долутегравира несколько выше у женщин, чем у мужчин (примерно на 20 %). Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях фазы IIb и III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегравира.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях фазы IIb и III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расовой принадлежности на экспозицию долутегравира. Фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь у пациентов японского происхождения аналогична фармакокинетике у западных народностей (жители США).

Коинфекция ВИЧ и вируса гепатита В или С

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что коинфекция вирусом гепатита С не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию долутегравира. Фармакокинетические данные по пациентам с коинфекцией вирусом гепатита В ограничены.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение инфекции ВИЧ-1 у взрослых и детей с 12 лет и с массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Одновременное применение с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами белка-переносчика органических катионов 2 (ОСТ2), в частности, дофетилидом, пилсикаинидом или фампридином (также известен как дальфампридин; см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
- Детский возраст до 12 лет и масса тела менее 40 кг.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью).
- Одновременное применение с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие долутегравира, либо с лекарственными препаратами, действие которых может измениться под воздействием долутегравира.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии долутегравира на способность к зачатию у мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие влияния долутегравира на способность к зачатию у самцов или самок.

Беременность

Долутегравир следует применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти тест на беременность до начала применения долутегравира и рекомендуется использовать эффективные методы контрацепции на всем протяжении терапии. При планировании беременности или при подтверждении беременности в течение первого триместра на фоне применения долутегравира следует оценить риски и пользу продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии и рассмотреть возможность перехода на альтернативный режим терапии.

По результатам наблюдательного исследования исходов беременности в Ботсване было зарегистрировано 5 случаев развития дефектов нервной трубки среди 1 683 новорожденных (0,3 %), матери которых с периода зачатия получали терапию, включающую долутегравир, в сравнении с 15 случаями среди 14 792 новорожденных (0,1 %), матери которых с периода

зачатия получали терапию, не включающую долутеграви́р (разность в распространенности 0,20 %; 95 % ДИ 0,01–0,59).

В том же исследовании дефект нервной трубки был зарегистрирован у одного из 3 840 новорожденных (0,03 %), матери которых во время беременности начали лечение долутеграви́ром, в сравнении с тремя из 5 952 новорожденных (0,05 %), матери которых во время беременности начали терапию, не включающую долутеграви́р.

Причинно-следственная связь этих явлений с применением долутеграви́ра не установлена. Частота дефектов нервной трубки в общей популяции колеблется от 0,5 до 1 случая на 1000 живых новорожденных. Поскольку дефекты нервной трубки возникают в течение первых 6 недель развития плода (за это время происходит формирование нервной трубки), этот потенциальный риск распространяется на женщин, подвергавшихся воздействию долутеграви́ра в период зачатия и на ранних сроках беременности.

Данные, проанализированные на сегодняшний день из других источников, включая Реестр по применению антиретровирусных препаратов во время беременности, клинические исследования и пострегистрационные данные, недостаточны для оценки риска развития дефектов нервной трубки при применении долутеграви́ра.

Более 1000 исходов беременности на фоне применения долутеграви́ра во втором и третьем триместре беременности не свидетельствуют о повышенном риске неблагоприятного исхода родов.

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных не были выявлены пороки развития, включая дефекты нервной трубки. Было показано, что у животных долутеграви́р проникает через плаценту.

Период грудного вскармливания

ВИЧ-инфицированным женщинам по возможности рекомендован отказ от грудного вскармливания во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку. В случаях, когда искусственное вскармливание не представляется возможным, при рассмотрении вопроса о грудном вскармливании во время антиретровирусной терапии необходимо ознакомиться с официальными государственными руководствами по грудному вскармливанию и проведению терапии.

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, ожидается, что долутеграви́р будет выделяться у женщин с грудным молоком, хотя у человека это не было подтверждено.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию долутеграви́ром должен проводить врач с опытом лечения ВИЧ-инфекции.

Долутеграви́р можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослые

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ингибиторам интегразы

Рекомендованная доза долутеграви́ра составляет 50 мг один раз в сутки.

При одновременном применении с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром рекомендуемая доза долутегравира для данной категории пациентов составляет 50 мг два раза в сутки (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к ИНИ (документированной или клинически подозреваемой)

Рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. Решение о применении долутегравира у таких пациентов должно приниматься с учетом профиля лекарственной резистентности к ингибиторам интегразы.

У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема препарата следует принять пропущенную дозу как можно скорее, если до приема следующей дозы осталось не менее 4 часов. Если до приема следующей дозы осталось менее 4 часов, следует пренебречь пропущенной дозой и возобновить прием препарата по обычной схеме.

Особые группы пациентов

Дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 40 кг и более

Для пациентов в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 40 кг и более, которые ранее не получали лечение ингибиторами интегразы, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки.

Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ингибиторам интегразы.

Дети в возрасте до 12 лет и с массой тела менее 40 кг

Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей в возрасте до 12 лет и с массой тела менее 40 кг.

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении долутегравира у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Тем не менее, отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции дозы для данной группы пациентов (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] <30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется. Доступны ограниченные данные по применению долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различий в фармакокинетике в данной популяции не ожидается (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, связанные или предположительно связанные с применением долутегравира, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и абсолютной частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакция гиперчувствительности (см. раздел «Особые указания»), синдром восстановления иммунитета (см. раздел «Особые указания» и ниже «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Нечасто: увеличение массы тела.

Нарушения психики

Часто: бессонница, необычные сновидения, депрессия, тревожность.

Нечасто: суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, диарея.

Часто: рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: гепатит.

Редко: острая печеночная недостаточность*.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, зуд.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Нечасто: артралгия, миалгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК).

*Были получены сообщения о развитии острой печеночной недостаточности при применении терапии, включающей долутегавир. Влияние долутегавира в этих случаях однозначно не установлено.

Профиль безопасности был сходным в популяциях пациентов, ранее не получавших лечение, пациентов, получавших лечение (и не принимавших ингибиторы интегразы), и пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели лечения долутегавиром отмечалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Среднее изменение концентрации креатинина через 48 недель терапии составляло 9,96 мкмоль/л. Повышение концентрации креатинина было сопоставимо для различных фоновых режимов терапии. Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они не отражают изменение скорости клубочковой фильтрации.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел «Особые указания»).

Применение у детей

Ограниченные данные о применении у детей в возрасте от 12 до 18 лет указывают на отсутствие дополнительных типов нежелательных реакций, помимо реакций, которые наблюдались у взрослых.

Коинфекция ВИЧ и вируса гепатита В или С

В исследованиях фазы III допускалось включение пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С при условии, что исходные значения лабораторных показателей функции печени превышали верхнюю границу нормы (ВГН) не более чем в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С был сходным с

такowym у пациентов без коинфекции вирусом гепатита В или С, несмотря на то, что частота встречаемости отклонений активности АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С во всех группах лечения. Повышение активности печеночных ферментов, соответствующее синдрому восстановления иммунитета, наблюдалось у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С в начале терапии долутегравиром, в частности у тех, у кого было отменено лечение гепатита В (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы и признаки

В настоящее время данные о передозировке долутегравиром ограничены.

Ограниченный опыт применения более высоких однократных доз (до 250 мг у здоровых добровольцев) не выявил специфических симптомов или признаков, помимо перечисленных в разделе «Побочное действие».

Лечение

Дальнейшее лечение следует проводить в соответствии с клиническими показаниями или рекомендациями национального токсикологического центра, при его наличии.

Специфическое лечение передозировки долутегравиром отсутствует. В случае передозировки по необходимости следует проводить поддерживающую терапию пациента с надлежащим наблюдением. В связи с высокой степенью связывания долутегравира с белками плазмы крови маловероятно, что диализ может способствовать значительному выведению его из организма.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние долутегравира на фармакокинетику других лекарственных средств

In vitro долутегравир демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или незначительное ингибирование ($IK_{50} > 50$ мкМ) изоферментов системы цитохрома P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 или УДФ-ГТ2B7, либо переносчиков Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долутегравир не оказывал влияния на мидазолам – показатель активности CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных средств, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или протеазы, абакавир, зидовудин, маравирок, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, статины, азольные фунгициды, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

В исследованиях взаимодействия с другими лекарственными средствами долутегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовир, ритонавир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин,

фосампренавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, даклатасвир и пероральные контрацептивы, содержащие норгестимат и этинилэстрадиол.

In vitro долутегравир ингибировал активность почечного белка-переносчика органических катионов 2 (ОСТ2) ($IC_{50} = 1,93$ мкМ), белка-переносчика, осуществляющего выведение различных лекарственных веществ и токсинов (МАТЕ) 1 ($IC_{50} = 6,34$ мкМ) и МАТЕ2-К ($IC_{50} = 24,8$ мкМ). С учетом экспозиции долутегравира *in vivo* маловероятно его влияние *in vivo* на транспорт субстратов МАТЕ2-К. *In vivo* долутегравир может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных средств, выведение которых зависит от ОСТ2 или МАТЕ1 (например, дофетилида, пилсикаинида, фампридина [также известен как дальфампридин] или метформина) (см. таблицу 1).

In vitro долутегравир ингибировал активность базолатеральных белков-переносчиков в почках: переносчика органических анионов (ОАТ) 1 ($IC_{50} = 2,12$ мкМ) и ОАТ3 ($IC_{50} = 1,97$ мкМ). Однако долутегравир не оказывал выраженного влияния *in vivo* на фармакокинетику субстратов ОАТ тенофовира и парааминогиппурата. Таким образом, долутегравир обладает незначительной способностью к взаимодействию с лекарственными средствами за счет ингибирования переносчиков ОАТ.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику долутегравира

Долутегравир выводится главным образом посредством метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутегравир также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные средства, которые индуцируют активность данных ферментов или переносчиков, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект.

Одновременное применение долутегравира и других лекарственных средств, которые ингибируют УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови (см. таблицу 1).

In vitro долутегравир не является субстратом человеческого полипептида-переносчика органических анионов (ОАТР)1В1, ОАТР1В3 или ОСТ1, поэтому не ожидается, что препараты, модулирующие исключительно активность этих переносчиков, будут влиять на концентрацию долутегравира в плазме крови.

Эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин и типранавир в сочетании с ритонавиром приводили к значительному снижению концентрации долутегравира в плазме крови, поэтому в данных случаях необходима коррекция дозы долутегравира до 50 мг два раза в сутки. Действие этравирин уменьшалось при одновременном применении ингибиторов СYP3A4 лопинавира/ритонавира и дарунавира/ритонавира; аналогичный эффект ожидается при одновременном применении атазанавира/ритонавира. Таким образом, при одновременном применении долутегравира с этравирин и либо лопинавиром/ритонавиром, либо дарунавиром/ритонавиром, либо атазанавиром/ритонавиром коррекция дозы долутегравира не требуется. Другой индуктор – фосампренавир – в сочетании с ритонавиром приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови, однако коррекция дозы долутегравира при этом не требуется (см. таблицу 1). Исследование лекарственного взаимодействия с ингибитором УДФ-ГТ1А1

атазанавиром не показало клинически значимого повышения концентрации долутегравира в плазме крови. Тенофовир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, преднизон, рифабутин, даклатасвир и омепразол не оказывали влияния либо оказывали минимальное влияние на фармакокинетику долутегравира, поэтому при одновременном применении с данными лекарственными средствами коррекция дозы долутегравира не требуется.

В таблице 1 описано взаимодействие долутегравира с некоторыми лекарственными средствами. Приведенные рекомендации основаны на результатах исследований взаимодействия долутегравира с другими лекарственными средствами, либо на прогнозе взаимодействий в связи с ожидаемой интенсивностью взаимодействия и вероятностью развития серьезных нежелательных явлений или утраты эффективности.

Таблица 1. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1		
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиления ингибиторами протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Этравирин ↔	Этравирин без усиления ингибиторами протеазы приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с этравирином без усиления ингибиторами протеазы. Пациентам с резистентностью к ИНИ не следует принимать долутегравир с этравирином без одновременного применения атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира.
Этравирин + лопинавир/ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Лопинавир ↔	Лопинавир/ритонавир и этравирин не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.

	Ритонавир ↔	
Этравирин + дарунавир/ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Дарунавир/ритонавир и этравирин не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Эфавиренз ↔	Эфавиренз приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с эфавирензом рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИнИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую эфавиренз.
Невирапин	Долутегравир ↓	Одновременное применение с невирапином не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутегравира в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние невирапина на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно либо менее выражено, чем влияние эфавиренза. При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИнИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую невирапин.
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 %	Коррекция дозы не требуется.

	С _т ↑ 22 %	
	Рилпивирин ↔	
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Тенофовир	Долутеграви́р ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3 % С _т ↓ 8 % Тенофови́р ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 9 % С _т ↑ 19 %	Тенофовир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % С _т ↑ 180 % Атазанави́р ↔	Атазанавир приводил к повышению концентрации долутеграви́ра в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Атазанавир/ритонавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % С _т ↑ 121 % Атазанави́р ↔ Ритонави́р ↔	Атазанавир/ритонавир приводил к повышению концентрации долутеграви́ра в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Типранавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % С _т ↓ 76 % Типранави́р ↔ Ритонави́р ↔	Типранавир/ритонавир приводил к снижению концентрации долутеграви́ра. При одновременном применении с типранавиром/ритонавиром рекомендуемая доза долутеграви́ра составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИнИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую типранавир/ритонавир.

Фосампренавир/ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Фосампренавир ↔ Ритонавир ↔	Фосампренавир/ритонавир приводил к снижению концентрации долутегравира, однако, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности долутегравира в исследованиях фазы III. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов, ранее не получавших ИНИ. По возможности у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую фосампренавир/ритонавир.
Нелфинавир	Долутегравир ↔	Данное взаимодействие не было изучено. Несмотря на то, что нелфинавир является ингибитором CYP3A4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов, повышение концентрации долутегравира не ожидается. Коррекция дозы не требуется.
Лопинавир/ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ C _τ ↓ 6 % Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Лопинавир/ритонавир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Дарунавир/ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 %	Дарунавир/ритонавир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Другие противовирусные лекарственные средства		
Телапревир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _τ ↑ 37 %	Коррекция дозы не требуется.

	Телапревир ↔ (исторический контроль) (ингибирование фермента CYP3A)	
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 %	Коррекция дозы не требуется.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _τ ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Долутегравир не оказывал влияния на концентрацию даклатасвира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Другие лекарственные средства		
<i>Противоаритмические средства</i>		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑	Одновременное применение с долутегравиром не изучалось, однако может привести к повышению концентрации дофетилида или пилсикаинида в плазме крови посредством ингибирования переносчика OAT2. Одновременное применение дофетилида или пилсикаинида с долутегравиром противопоказано в связи с возможностью развития угрожающей жизни токсичности под воздействием высокой концентрации дофетилида или пилсикаинида.
<i>Средства для лечения рассеянного склероза</i>		
Фампридин (также известен как дальфампридин)	Фампридин ↑	Одновременное применение с долутегравиром не изучалось, однако может привести к развитию судорог вследствие повышения концентрации фампридина в плазме крови посредством ингибирования

		переносчика OCT2. Одновременное применение фампридина с долутегравиром противопоказано.
<i>Противосудорожные средства</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Карбамазепин приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с карбамазепином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную терапию, не включающую карбамазепин.
Окскарбазепин	Долутегравир ↓	Взаимодействие не изучалось. Несмотря на то, что окскарбазепин является индуктором CYP3A4, на основании данных, полученных для других индукторов, клинически значимое снижение концентрации долутегравира не ожидается. Коррекция дозы не требуется.
Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓	Одновременное применение с данными индукторами метаболизма не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутегравира в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние этих индукторов метаболизма на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно с влиянием карбамазепина. При одновременном применении с данными индукторами метаболизма рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности

		у пациентов с резистентностью к ИнИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую данные индукторы метаболизма.
<i>Азоловые противогрибковые средства</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (не изучено)	Коррекция дозы не требуется. На основании данных, полученных для других ингибиторов СYP3A4, выраженное повышение концентрации долутегравира не ожидается.
<i>Растительные средства</i>		
Препараты зверобоя продырявленного	Долутегравир ↓	Одновременное применение не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутегравира в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно с влиянием карбамазепина. При одновременном применении рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИнИ следует применять альтернативную комбинированную терапию.
<i>Антацидные средства и пищевые добавки</i>		
Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, Mg, Al)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 %	Одновременное применение антацидов, содержащих поливалентные катионы, приводило к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидных препаратов, содержащих поливалентные катионы.

Препараты кальция	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 %	Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме с пищей долутегравир можно принимать одновременно с препаратами кальция.
Препараты железа	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 %	Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме с пищей долутегравир можно принимать одновременно с препаратами железа.
Поливитаминные препараты	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после приема поливитаминных препаратов.
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Коррекция дозы не требуется.
<i>Противодиабетические средства</i>		
Метформин	Метформин ↑ При совместном применении с долутегравиром 50 мг 1 раз/сутки: Метформин AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66 % При совместном применении с	Одновременное применение долутегравира приводило к повышению концентрации метформина в плазме крови. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения долутегравира с метформином для поддержания контроля гликемии.

	долутегравиром 50 мг 2 раза/сутки: Метформин AUC ↑ 145 % C _{max} ↑ 111 %	
<i>Противомикобактериальные средства</i>		
Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 %	Рифампицин приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с рифампицином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную терапию, не включающую рифампицин.
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (индукция ферментов УДФ-ГТ1А1 и СУР3А)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол Норэргестромин	Влияние долутегравира: Этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 2 % Влияние долутегравира: Норэргестромин ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 7 %	Долутегравир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию этинилэстрадиола и норэргестромина в плазме крови. При одновременном применении с долутегравиром коррекция дозы пероральных контрацептивов не требуется.
<i>Анальгетики</i>		
Метадон	Влияние долутегравира:	Долутегравир не оказывал клинически значимого влияния на

	Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	концентрацию метадона в плазме крови. При одновременном применении с долутегравиром коррекция дозы метадона не требуется.
--	--	---

Сокращения: ↑ — повышение; ↓ — снижение; ↔ — отсутствие значительных изменений; AUC — площадь под кривой зависимости «концентрация–время»; C_{max} — максимальная концентрация; C_τ — концентрация в конце интервала между приемами лекарственного препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Реакции гиперчувствительности

При применении долутегавира были зарегистрированы реакции гиперчувствительности, которые характеризовались появлением сыпи, системными нарушениями и иногда нарушением функции органов, в том числе тяжелыми реакциями со стороны печени. При возникновении признаков или симптомов реакций гиперчувствительности (в частности, сыпи тяжелой степени или сыпи, сопровождающейся повышением активности ферментов печени, повышением температуры тела, общим недомоганием, утомляемостью, болью в мышцах или суставах, образованием волдырей, поражениями слизистой оболочки полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, эозинофилией, ангионевротическим отеком) необходимо немедленно прекратить применение долутегавира и других лекарственных средств, которые могли бы вызвать подобные реакции. Необходимо контролировать клиническое состояние пациента, в том числе показатели печеночных аминотрансфераз и билирубина. Задержка прекращения лечения долутегравиром или другими лекарственными средствами, которые могли бы вызвать подобные реакции, после развития гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни аллергической реакции.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала кАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. При появлении любых симптомов воспаления необходимо провести обследование и при необходимости начать соответствующее лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако зарегистрированное время первичных проявлений варьирует и данные явления могут возникать через много месяцев после начала терапии.

В начале терапии долутегравиром у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С наблюдалось повышение уровня биохимических маркеров функции

печени, что соответствовало синдрому восстановления иммунитета. Рекомендуется наблюдение за уровнем биохимических маркеров функции печени у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С. Необходим особенно тщательный контроль в начале или во время проведения эффективной терапии гепатита В (согласно действующим руководствам) при назначении терапии долутегравиром у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В (см. раздел «Побочное действие»).

Оппортунистические инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что долутегравир или любая другая антиретровирусная терапия не излечивает ВИЧ-инфекцию и не исключает возможность развития оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции, поэтому пациенты должны оставаться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Передача ВИЧ-инфекции

Хотя было доказано, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ половым путем, исключать этот риск полностью нельзя. Следует соблюдать меры предосторожности для предотвращения передачи ВИЧ в соответствии с национальными руководствами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует избегать факторов, которые приводят к снижению экспозиции долутегравира, в том числе совместного применения с лекарственными препаратами, которые снижают экспозицию долутегравира (например, магний- и алюминийсодержащие антациды, препараты железа и кальция, поливитамины и средства для индукции, этравирин (без усиленных ингибиторов протеазы), типранавир/ритонавир, рифампицин, зверобой продырявленный и некоторые противосудорожные лекарственные препараты) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Долутегравир повышает концентрацию метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении одновременного применения долутегравира с метформином для поддержания контроля гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Метформин выводится почками, поэтому важно контролировать функцию почек при совместном применении с долутегравиром. Данная комбинация может повышать риск развития лактоацидоза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (стадия 3а, клиренс креатинина [CrCl] 45–59 мл/мин), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении у таких пациентов. Следует тщательно рассмотреть возможность снижения дозы метформина.

Двухкомпонентная терапия

Рилпивирин и долутегравир

Двухкомпонентная терапия рилпивирин в дозе 25 мг один раз в сутки и долутегравиром в дозе 50 мг один раз в сутки изучалась в двух рандомизированных открытых

исследованиях SWORD 1 и SWORD 2. Этот режим может применяться для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов АРТ.

Ламивудин и долутегравир

Двухкомпонентная терапия долутегравиром в дозе 50 мг один раз в сутки и ламивудином в дозе 300 мг один раз в сутки изучалась в двух крупных рандомизированных слепых исследованиях GEMINI 1 и GEMINI 2. Этот режим может применяться для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину.

Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение

При принятии решения о применении долутегравира при наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует учитывать, что активность долутегравира значительно снижена в отношении вирусных штаммов, несущих вторичные мутации Q148 + ≥ 2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (см. подраздел «Фармакодинамика»). До какой степени долутегравир проявляет повышенную эффективность при наличии такой резистентности к ингибиторам интегразы, остается неясным (см. подраздел «Фармакокинетика»).

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания считается многофакторной (включая применение кортикостероидов и дифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследования влияния долутегравира на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных явлений долутегравира при рассмотрении способности пациента к вождению либо управлению механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, снабженный полиэтиленовой термозапечатываемой пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель (выпускающий контроль качества)

«Глаксо Вэллком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A.

Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

или

ООО «СЕРВЬЕ РУС»

108828, Россия, г. Москва, пос. Краснопахорское, квартал 158, владение 2, стр. 1

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ ИЛИ ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

980 Грейт Вест Роуд, Брентфорд, Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Организация, принимающая претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях:

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О.А.