



ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТИВИКАЙ® / TIVICAY®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

«Глаксо Вэлком С.А.», Испания

ООО «СЕРВЬЕ РУС», Россия

Изменение № 1

080721

Дата внесения Изменения «__» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика	Фармакодинамика
<u>Механизм действия</u>	<u>Механизм действия</u>
Долутегравир 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.	Долутегравир 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.
<u>Фармакодинамические эффекты</u>	<u>Фармакодинамические эффекты</u>
<i>Противовирусная активность в культуре клеток</i>	<i>Противовирусная активность в культуре клеток</i>
Значение ИК ₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) долутегравира 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	Значение ИК ₅₀ (полумаксимальная ингибирующая концентрация) долутегравира 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

Старая редакция	Новая редакция
ИК₅₀ наблюдались для клинических изолятов, без существенных различий между субтипами; в панели, состоящей из 24 изолятов ВИЧ-1 субтипов А, В, С, D, Е, 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).	ИК₅₀ наблюдались для клинических изолятов, без существенных различий между субтипами; в панели, состоящей из 24 изолятов ВИЧ-1 субтипов А, В, С, D, Е, 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).
<i>Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами</i>	<i>Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами</i>
Не наблюдались антагонистические эффекты <i>in vitro</i> между долутегавиром и другими исследованными антиретровирусными препаратами: ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом, маравироком, адефовиром и ралтегавиром. Кроме того, рибавирин не оказывал выраженного влияния на активность долутегавира.	Не наблюдались антагонистические эффекты <i>in vitro</i> между долутегавиром и другими исследованными антиретровирусными препаратами: ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом, маравироком, адефовиром и ралтегавиром. Кроме того, рибавирин не оказывал выраженного влияния на активность долутегавира.
<i>Влияние сыворотки крови человека</i>	<i>Влияние сыворотки крови человека</i>
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.	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
<i>Резистентность in vitro</i>	<u><i>Резистентность in vitro</i></u>
Развитие резистентности <i>in vitro</i> изучают с помощью серийного пассажа. Во время 112-дневного пассажа лабораторного штамма ППВ ВИЧ-1 выделенные мутации развивались медленно, с заменами в	Развитие резистентности <i>in vitro</i> изучают с помощью серийного пассажа. Во время 112-дневного пассажа лабораторного штамма ППВ ВИЧ-1 выделенные мутации развивались медленно, с заменами в

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i>. При добавлении к этим первичным мутациям вторичных мутаций, развившихся под воздействием ингибиторов интегразы (для ралтегравира и элвитегравира) в ходе экспериментов с сайт-направленными мутантными	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 <i>in vitro</i> 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 <i>in vitro</i>. При добавлении к этим первичным мутациям вторичных мутаций, развившихся под воздействием ингибиторов интегразы (для ралтегравира и элвитегравира) в ходе экспериментов с сайт-направленными мутантными

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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 ралтегравиром, были проанализированы на чувствительность к долутегравиру. Значение КИ для долутегравира составляет ≤ 10 в отношении 94 % из 705 клинических изолятов.	705 резистентных к ралтегравиру изолятов, выделенных у пациентов, ранее получавших терапию ралтегравиром, были проанализированы на чувствительность к долутегравиру. Значение КИ для долутегравира составляет ≤ 10 в отношении 94 % из 705 клинических изолятов.
<i>Резистентность in vivo</i>	<u>Резистентность in vivo</u>
Не было выявлено развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или НИОТ у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутегравир + 2 НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III	Не было выявлено развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (ИНИ) или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали

Старая редакция	Новая редакция
(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 <i>in vitro</i> (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 и два НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III (n=1118, наблюдение в течение 48–96 недель). У ранее не получавших лечение пациентов, принимавших долутеграви́р + ламивудин в исследованиях GEMINI до 96-й недели (n=716), не наблюдалось развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или класса НИОТ. 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, выбранной исследователем. 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 <i>in vitro</i> (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

Старая редакция	Новая редакция
долутегравир 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).	долутегравир в дозе 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-й и 48-й 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). В исследовании VIKING-4 изучалось применение долутегавира (в сочетании с оптимизированной базовой терапией) у пациентов с первичной генотипической резистентностью к ИнИ на момент скрининга у 30 пациентов. Наблюдаемые мутации, связанные с проводимой терапией, соответствовали тем, которые наблюдались в исследовании VIKING-3. В группе пациентов детского возраста, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ингибиторов интегразы, наблюдалась замена в гене интегразы G118R у 5/159 пациентов, получавших долутегавир в комбинации с фоновой терапией, выбранной исследователем. Из этих пяти пациентов у четырех отмечались следующие дополнительные замены, связанные с применением ингибиторов интегразы: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. Для четырех из пяти участников с

Старая редакция	Новая редакция
<i>Влияние на показатели электрокардиограммы</i> Не было выявлено значимое влияние долутегравира на интервал QTc при применении в дозах, примерно в 3 раза превышающих терапевтические. Фармакокинетика Фармакокинетика долутегравира сходна у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Степень вариабельности параметров фармакокинетики долутегравира 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 долутегравира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Внутрииндивидуальная вариабельность (CVw%) была ниже, чем вариабельность между участниками. <i>Всасывание</i> Долутегравир быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации ($T_{\max}$) после приема препарата в форме	появившейся заменой G118R были доступны фенотипические данные. Кратность изменения (КИ) чувствительности к долутегравиру (по сравнению с вирусом дикого типа) для этих четырех участников варьировала от 6 до 25. <i>Влияние на показатели электрокардиограммы</i> Не было выявлено значимое влияние долутегравира на интервал QTc при применении в дозах, примерно в 3 раза превышающих терапевтические. Фармакокинетика Фармакокинетика долутегравира сходна у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Степень вариабельности параметров фармакокинетики долутегравира 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 долутегравира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Внутрииндивидуальная вариабельность (CVw%) была ниже, чем вариабельность между участниками. <i>Всасывание</i> Долутегравир быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации

Старая редакция	Новая редакция
таблеток составляет 2–3 ч. Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной формы. После приема внутрь долутегравир 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 долутегравира, по всей вероятности, пропорционально дозе в диапазоне от 25 до 50 мг. Долутегравир можно принимать независимо от приема пищи. При приеме пищи повышается степень и снижается скорость всасывания долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров $AUC_{(0-\infty)}$ долутегравира 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 долутегравира не установлена.	(T_{max}) после приема препарата в форме таблеток составляет 2–3 ч. В случае приема препарата вместе с пищей повышается степень и снижается скорость всасывания долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров $AUC_{(0-\infty)}$ долутегравира 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. Тем не менее, данное увеличение показателей может быть клинически значимым при наличии резистентности к определенным препаратам класса ингибиторов интегразы. Поэтому ВИЧ-инфицированным пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы рекомендуется принимать препарат Тивикай вместе с пищей. Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена.
<i>Распределение</i> Согласно данным, полученным <i>in vitro</i>, долутегравир в значительной степени (приблизительно на 99,3 %) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения долутегравира (после приема внутрь в форме суспензии, V_d/F) составляет около 12,5 л. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависело от концентрации. Соотношение общей концентрации радиоактивно меченого	<i>Распределение</i> Согласно данным, полученным <i>in vitro</i>, долутегравир в значительной степени (более 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения долутегравира у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 17–20 л, согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависит от его концентрации. Соотношение общей

Старая редакция	Новая редакция
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 долутегравира 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 ИК₅₀, 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 цервикавагинальной жидкости, цервикальной и вагинальных тканях составила 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. AUC в	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. Фракция несвязанного долутеграви́ра в плазме крови повышается при низкой концентрации сывороточного альбумина (менее 35 г/л), по результатам наблюдения пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести. Долутеграви́р проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 ранее не получавших лечение пациентов, получающих стабильную терапию долутеграви́ром и абакави́ром + ламивуди́ном, концентрация долутеграви́ра в СМЖ составляла в среднем 18 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного долутеграви́ра в плазме крови и превышает ИК₅₀). Долутеграви́р обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервикавагинальной 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.

Старая редакция	Новая редакция
семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки — 17 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. <i>Метаболизм</i> Долутегравир главным образом метаболизируется уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазой (УДФ-ГТ1A1) с незначительным участием изофермента CYP3A (9,7 % общей принятой дозы в исследовании баланса масс у человека). Долутегравир 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 долутегравира (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензилового углерода (3,0 % общей дозы).	<i>Метаболизм</i> Долутегравир главным образом метаболизируется путем глюкуронирования с участием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 и незначительным участием изофермента CYP3A. Долутегравир является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, выведение почками 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 действующего вещества или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который может подвергаться дальнейшему распаду с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 32 % общей дозы при приеме внутрь выводится почками в форме эфира глюкуронида долутегравира (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензилового углерода (3,0 % общей дозы). <i>Взаимодействие с другими лекарственными препаратами</i> <i>In vitro</i> долутегравир демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование (ИК₅₀ > 50 мкмоль) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат

Старая редакция	Новая редакция
<i>Выведение</i> Конечный период полувыведения долутегавира составляет около 14 ч, кажущийся общий клиренс (CL/F) — 0,56 л/ч.	глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 или (УДФ-ГТ)2B7, либо переносчиков P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. <i>In vitro</i> долутегавир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияние долутегавира на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами основных ферментов или переносчиков. <i>In vitro</i> долутегавир не являлся субстратом OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 у человека. <i>Выведение</i> Конечный период полувыведения долутегавира составляет около 14 ч. Кажущийся общий клиренс при приеме внутрь (CL/F) составляет примерно 1 л/ч у ВИЧ-инфицированных пациентов на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа. <i>Линейность/нелинейность</i> Линейность фармакокинетики долутегавира зависит от дозы и лекарственной формы препарата. После приема внутрь таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в целом долутегавир проявлял нелинейную фармакокинетику с менее чем пропорциональным дозе увеличением экспозиции в плазме крови от 2 до 100 мг; однако увеличение экспозиции долутегавира представляется пропорциональным дозе в диапазоне от 25 мг до 50 мг для таблеток, покрытых пленочной оболочкой. При приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 50 мг два раза в сутки экспозиция в течение 24 ч была примерно в два раза

Старая редакция	Новая редакция
	выше по сравнению с приемом в дозе 50 мг один раз в сутки. <i>Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость</i> В рандомизированном исследовании с подбором доз у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, получавших монотерапию долутегравиром (ING111521), была продемонстрирована быстрая, дозозависимая противовирусная активность со средним снижением количества РНК ВИЧ-1 на 2,5 log10 на 11-й день при приеме в дозе 50 мг. Этот противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней после приема последней дозы в группе пациентов, получавшей таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 50 мг. Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование с использованием объединенных данных клинических исследований у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы позволяет предположить, что увеличение дозы с 50 мг два раза в сутки до 100 мг два раза в сутки в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может повысить эффективность долутегавира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы и ограниченными возможностями лечения в связи с прогрессирующей множественной лекарственной резистентностью. Было спрогнозировано увеличение доли пациентов с ответом на терапию (РНК ВИЧ-1 <50 клеток/мл) на 24-й неделе примерно на 4–18 % среди пациентов с мутацией Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Хотя эти смоделированные результаты не были

Старая редакция	Новая редакция
Особые группы пациентов <i>Дети</i> Фармакокинетика долутегравира была изучена у 10 детей в возрасте от 12 до 18 лет. Было показано, что применение долутегравира в дозе 50 мг один раз в сутки приводило к экспозиции, сопоставимой с таковой у взрослых пациентов, которые принимали 50 мг долутегравира один раз в сутки. <i>Пациенты пожилого возраста</i> Популяционный фармакокинетический анализ применения долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира.	подтверждены в клинических исследованиях, применение данной высокой дозы может быть рассмотрено при наличии мутации Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I у пациентов с ограниченными вариантами лечения в связи с прогрессирующей множественной лекарственной резистентностью. Клинические данные по безопасности или эффективности применения таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 100 мг два раза в сутки отсутствуют. При одновременном применении с атазанавиром существенно повышается экспозиция долутегравира, поэтому в данном случае не следует одновременно применять долутеграмир в указанной высокой дозе, поскольку безопасность получаемой при этом экспозиции долутегравира не установлена. Особые группы пациентов <i>Дети</i> Фармакокинетика долутегравира была изучена у 10 детей в возрасте от 12 до 18 лет. Было показано, что применение долутегравира в дозе 50 мг один раз в сутки приводило к экспозиции, сопоставимой с таковой у взрослых пациентов, которые принимали 50 мг долутегравира один раз в сутки. <i>Пациенты пожилого возраста</i> Популяционный фармакокинетический анализ применения долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира.

Старая редакция	Новая редакция
Данные по фармакокинетике долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Долутегравир в незначительной степени выводится почками в неизмененном виде. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира 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. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Долутегравир 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.	Данные по фармакокинетике долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены. <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> Долутегравир в незначительной степени выводится почками в неизмененном виде. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира 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. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> Долутегравир 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.

Старая редакция	Новая редакция
<i>Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты</i> 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. <i>Пол</i> 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. <i>Раса</i>	<i>Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты</i> Отсутствуют доказательства того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, влияют на фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В метаанализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у лиц с генотипами (УДФ-ГТ)1А1 (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-ГТ)1А1 (n=41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира. <i>Пол</i> 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. <i>Раса</i>

Старая редакция	Новая редакция
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). <i>Коинфекция ВИЧ и вируса гепатита В или С</i> 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.	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). <i>Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С</i> 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.
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.	ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ 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 Женщин, способных к деторождению, необходимо проинформировать о потенциальном риске развития дефектов нервной трубки у плода на фоне

Старая редакция	Новая редакция
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 долутегравир (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 долутегравиrom, в сравнении с тремя из 5 952 новорожденных (0,05 %), матери которых во время беременности начали терапию, не включающую долутегравир. Причинно-следственная связь этих явлений с применением долутегравира не установлена. Частота дефектов нервной трубки в общей популяции колеблется от	применения долутегравира, в том числе рассмотреть возможность использования эффективных методов контрацепции. При планировании беременности следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения терапии долутегравиrom. Данные наблюдательного исследования исходов беременности в Ботсване указывают на небольшое увеличение частоты развития дефектов нервной трубки: 7 случаев среди 3 591 новорожденного (0,19 %; 95 % ДИ 0,09 %, 0,40 %), матери которых в период зачатия получали терапию, включающую долутегравир, в сравнении с 21 случаем среди 19 361 новорожденного (0,11 %; 95 % ДИ 0,07 %, 0,17 %), матери которых в период зачатия получали терапию, не включающую долутегравир. Частота встречаемости дефектов нервной трубки в общей популяции варьирует от 0,5 до 1 случая на 1000 живых новорожденных (0,05–0,1 %). В большинстве случаев дефекты нервной трубки возникают в течение первых 4 недель эмбрионального развития с момента зачатия (примерно 6 недель после последней менструации). Если беременность подтверждена в первом триместре на фоне применения долутегравира, следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения терапии долутегравиrom по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии, принимая во внимание срок гестации и предельно возможные сроки развития дефектов нервной трубки. Проанализированные данные «Реестра по применению антиретровирусных препаратов во время беременности» не

Старая редакция	Новая редакция
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 долутегравира 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 долутегравира. Более 1000 исходов беременности на фоне применения долутегравира 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 долутегравир проникает через плаценту.	указывают на повышенный риск серьезных пороков развития у детей, рожденных у более чем 600 женщин, подвергавшихся воздействию долутегравира во время беременности, однако на сегодняшний день недостаточны для оценки риска развития дефектов нервной трубки. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных не были выявлены пороки развития, включая дефекты нервной трубки. Было показано, что у животных долутегравир проникает через плаценту. Более 1000 исходов беременности на фоне применения долутегравира во втором и третьем триместре беременности не свидетельствуют о повышенном риске эмбриональной/неонатальной токсичности. Долутегравир можно применять во втором и третьем триместре беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.
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	Период грудного вскармливания Долутегравир в небольших количествах выделяется с грудным молоком у человека. На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии долутегравира на новорожденных или детей грудного возраста. ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется ни при каких

Старая редакция	Новая редакция
ознакомиться с официальными государственными руководствами по грудному вскармливанию и проведению терапии. На основании данных, полученных в исследованиях на животных, ожидается, что долутегравир будет выделяться у женщин с грудным молоком, хотя у человека это не было подтверждено.	обстоятельствах не проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Менеджер отдела
регуляторных отношений
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Орлова О. А.