

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к специалистам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вокабрия, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: каботегравир.

Каждая таблетка содержит 30 мг каботегравира (в виде каботегравира натрия микронизированного).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой, белого цвета, с выгравированной надписью «SV CTV» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Вокабрия в виде таблеток показан для краткосрочного применения в комбинации с рилпивиром в виде таблеток у взрослых с инфекцией, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), при наличии вирусологической супрессии (концентрация РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл) на фоне постоянной антиретровирусной терапии, при отсутствии вирусологической неудачи и вирусной резистентности (в т. ч. в анамнезе) к препаратам группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов интегразы (ИНИ) с целью:

- вводной пероральной терапии для оценки переносимости каботегравира до начала инъекционного применения его пролонгированной формы;
- пероральной терапии в случае пропуска запланированного инъекционного введения дозы каботегравира.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Вокабрия должен назначать врач, имеющий опыт лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Препарат Вокабрия показан к применению в комбинации с рилпивирином. Для определения рекомендуемой дозы рилпивирина следует ознакомиться с информацией по его медицинскому применению.

До начала терапии каботегравиром необходимо провести тщательный отбор пациентов, которые согласны с требуемой схемой проведения инъекций каботегравира, и разъяснить пациентам важность соблюдения запланированных посещений медицинской организации для проведения инъекций, чтобы поддерживать супрессию вируса и снизить риск возвратной вирусемии и потенциального развития резистентности в случае пропуска запланированных доз.

Терапия может быть начата непосредственно с инъекционного применения каботегравира, либо с вводной пероральной терапии препаратом Вокабрия в виде таблеток с целью оценки переносимости каботегравира до начала его инъекционного применения (см. общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) для препарата Вокабрия, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением).

Режим дозирования

Вводная пероральная терапия

В качестве вводной пероральной терапии препарат Вокабрия следует применять в дозе 30 мг одновременно с рилпивирином в дозе 25 мг 1 раз в сутки в течение одного месяца (не менее 28 дней) до начала инъекционной терапии каботегравиром и рилпивирином.

Пероральная терапия в случае пропуска запланированной инъекции каботегравира

Если пациент планирует более чем на 7 дней отложить ранее запланированное посещение медицинской организации для проведения инъекций каботегравира и рилпивирина, допускается временный переход на пероральную терапию препаратом Вокабрия в виде таблеток (30 мг) в комбинации с рилпивирином в виде таблеток (25 мг) 1 раз в сутки. Такая переходная пероральная терапия может применяться для замены не более двух последовательных посещений медицинской организации при режиме инъекционной терапии 1 раз в месяц или не более одного посещения при режиме инъекционной терапии 1 раз в 2 месяца. При продолжительности пероральной терапии более 2 месяцев рекомендуется переход на альтернативный режим терапии – любой другой режим антиретровирусной терапии, позволяющий обеспечить полную супрессию вируса, который будет применяться до тех пор, пока не появится возможность возобновления терапии каботегравиром и рилпивирином в виде инъекций (см. раздел 5.1). Также данный альтернативный режим может быть назначен сразу в качестве переходной пероральной антиретровирусной терапии в случае пропуска инъекций. При выборе схемы лечения следует принимать во внимание актуальные руководства по лечению ВИЧ-инфекции.

В случае режима инъекционной терапии 1 раз в месяц первую дозу препаратов в виде таблеток следует принять через 1 месяц (± 7 дней) после последней инъекции каботегравира и рилпивирина. В случае режима инъекционной терапии 1 раз в 2 месяца следует принять первую дозу препаратов в виде таблеток через 2 месяца (± 7 дней) после последней инъекции каботегравира и рилпивирина. Применение препаратов в виде инъекций следует возобновить в день завершения терапии препаратами в виде таблеток (см. ОХЛП препарата Вокабрия, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением).

Пропущенная доза

Если пациент пропустил прием препарата Вокабрия, необходимо как можно скорее принять пропущенную дозу, при условии, что прием следующей дозы не ожидается в течение ближайших 12 часов. Если следующая доза должна быть принята в течение 12 часов, следует проигнорировать пропущенную дозу и принять следующую дозу в обычное время.

Если в течение 4 часов после приема препарата Вокабрия у пациента случилась рвота, ему следует принять еще одну дозу препарата. Если рвота случилась более чем через 4 часа после приема препарата Вокабрия, следует не принимать дополнительную дозу и принять следующую дозу в обычное время.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Данные о применении каботегавира у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина от ≥ 60 до < 90 мл/мин), средней (клиренс креатинина от ≥ 30 до < 60 мл/мин) и тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина от ≥ 15 до < 30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Применение каботегавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на фоне заместительной почечной терапии не изучалось. Поскольку каботегавир более чем на 99 % связывается с белками, не ожидается, что диализ может повлиять на его экспозицию. У пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, каботегавир следует применять с осторожностью.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Исследования по применению каботегавира у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводились (см. раздел 5.2). У данной группы пациентов каботегавир следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Вокабрия у детей в возрасте менее 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Вокабрия можно принимать независимо от приема пищи. Однако если пациент принимает препарат Вокабрия в одно время с рилпивирин в виде таблеток, оба препарата следует принимать во время еды, поскольку рилпивирин необходимо принимать вместе с пищей.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к каботегавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с рифампицином, рифапентином, фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином, окскарбазепином (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Исходные факторы, связанные с вирусологической неудачей

Перед началом терапии необходимо принять во внимание, что по данным многофакторного анализа сочетание по крайней мере двух из следующих факторов может быть связано с повышенным риском вирусологической неудачи: мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, ВИЧ-1 подтипа А6/А1 и индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². У пациентов с неполным или неизвестным анамнезом, которым перед началом лечения не проводились анализы на определение вирусной резистентности, следует соблюдать осторожность при наличии у пациента ИМТ ≥ 30 кг/м² или ВИЧ-1 подтипа А6/А1 (см. раздел 5.1).

Реакции гиперчувствительности

При применении ингибиторов интегразы, включая каботегравир, были описаны реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, общими симптомами и в ряде случаев нарушением функции органов, в том числе поражением печени. Необходимо немедленно прекратить применение препарата Вокабрия и других подозреваемых лекарственных средств при возникновении признаков или симптомов реакций гиперчувствительности (включая, но не ограничиваясь следующими симптомами: сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающаяся повышением температуры тела, общим недомоганием, утомляемостью, болью в мышцах или суставах, образованием волдырей, поражениями слизистой оболочки полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, гепатитом, эозинофилией, ангионевротическим отеком). Необходимо контролировать клиническое состояние пациента, в том числе активность печеночных аминотрансфераз, и при необходимости начать соответствующее лечение (см. разделы 4.2, 4.3, 4.8, 5.1).

Гепатотоксичность

У некоторых пациентов, получавших терапию препаратом Вокабрия, с ранее выявленным заболеванием печени или без него, была отмечена гепатотоксичность (см. раздел 4.8). Вводная пероральная терапия каботегравиром использовалась в клинических исследованиях для выявления пациентов, которые могут быть подвержены риску развития гепатотоксичности.

Рекомендуется мониторинг биохимических показателей функции печени. При подозрении на развитие гепатотоксичности терапию препаратом Вокабрия необходимо прекратить.

Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С

Пациенты с сопутствующим гепатитом В были исключены из исследований препарата Вокабрия. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Вокабрия у пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита В. Врачам следует придерживаться действующих руководств по лечению ВИЧ-инфекции у пациентов с сопутствующим гепатитом В.

Данные о применении препарата Вокабрия у пациентов с сопутствующим гепатитом С ограничены. У пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С рекомендуется проводить мониторинг функции печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Вокабрия одновременно с лекарственными препаратами, которые могут снижать его экспозицию (см. раздел 4.5).

Антациды, содержащие поливалентные катионы, рекомендуется принимать по крайней мере за 2 часа до или через 4 часа после приема препарата Вокабрия (см. раздел 4.5).

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Вокабрия или любую другую антиретровирусную терапию, могут по-прежнему развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения клинического состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ. Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. При появлении любых симптомов воспаления необходимо провести обследование и при необходимости начать соответствующее лечение. Также зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах и данные явления могут возникать через много месяцев после начала терапии.

Сопутствующая терапия рилпивирином

Препарат Вокабрия показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с рилпивирином, поэтому следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению рилпивирина.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Вокабрия показан к применению в комбинации с рилпивирином, поэтому для получения сведений о лекарственных взаимодействиях, связанных с рилпивирином, следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению рилпивирина.

Влияние каботегравира на фармакокинетику других препаратов

In vivo каботегравир не оказывал влияния на мидазолам – показатель активности изофермента цитохрома P450 (CYP) 3A4. *In vitro* каботегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro каботегравир ингибировал переносчики органических анионов OAT1 (полуингибирующая концентрация $[IK_{50}] = 0,81$ мкМ) и OAT3 ($IK_{50} = 0,41$ мкМ), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных препаратов, являющихся субстратами OAT1/3 с узким терапевтическим диапазоном (например, метотрексата).

Исходя из профиля лекарственных взаимодействий, полученного в клинических исследованиях и исследованиях *in vitro*, не предполагается влияние каботегравира на

концентрацию других антиретровирусных препаратов, включая ингибиторы протеазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы слияния и ибализумаб.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику каботегавира

Каботегавир преимущественно метаболизируется под воздействием уридиндифосфат глюкоуринозилтрансферазы (UGT) 1A1 и в меньшей степени под воздействием UGT1A9. Под влиянием лекарственных препаратов, которые являются сильными индукторами UGT1A1 или UGT1A9, ожидается снижение концентрации каботегавира в плазме крови, что приведет к потере эффективности (см. раздел 4.3 и таблицу 1 ниже). У слабых метаболизаторов UGT1A1, отражающих максимальное ингибирование UGT1A1 в клинических условиях, средние значения площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC), максимальной концентрации (C_{max}) и концентрации в конце интервала дозирования (C_t) каботегавира при приеме внутрь увеличивались до 1,5 раз. Влияние ингибиторов UGT1A1 может быть несколько более выраженным, однако, учитывая резерв безопасности каботегавира, не ожидается, что это увеличение будет клинически значимым. Поэтому коррекция дозы препарата Вокабрия в присутствии ингибиторов UGT1A1 (например, атазанавира, эрлотиниба, сорафениба) не рекомендуется.

Каботегавир является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP), однако в связи с высокой степенью его проникающей способности не ожидается изменение всасывания при одновременном применении с ингибиторами Р-gp или BCRP.

Данные по лекарственным взаимодействиям, приведенные в таблице 1, получены в исследованиях с применением каботегавира внутрь.

Таблица 1. Взаимодействие с лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям	Взаимодействие Изменение среднего геометрического значения (%)	Рекомендации относительно одновременного применения препаратов
Противовирусные препараты для лечения инфекции ВИЧ-1		
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: – Этравирин	Каботегавир ↔ AUC ↑ 1 % C_{max} ↑ 4 % C_t ↔ 0 %	Этравирин не вызывал значительного изменения концентрации каботегавира в плазме крови. Коррекция дозы препарата Вокабрия не требуется.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: – Рилпивириин	Каботегавир ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_t ↑ 14 % Рилпивириин ↔ AUC ↓ 1 % C_{max} ↓ 4 % C_t ↓ 8 %	Рилпивириин не вызывал значительного изменения концентрации каботегавира в плазме крови. Коррекция дозы препарата Вокабрия при одновременном применении с рилпивирином не требуется.

Противосудорожные препараты		
– Карбамазепин – Окскарбазепин – Фенитоин – Фенобарбитал	Каботегравир ↓	Индукторы метаболизма могут приводить к значительному снижению концентрации каботегравира в плазме крови. Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
Антациды		
Антацидные препараты (например, содержащие магний, кальций или алюминий)	Каботегравир ↓	При одновременном применении с антацидами возможно ухудшение всасывания каботегравира при приеме его внутрь, однако исследования одновременного применения не проводились. Антацидные препараты, содержащие поливалентные катионы, рекомендуется принимать по крайней мере за 2 часа до или через 4 часа после приема препарата Вокабриа в виде таблеток (см. раздел 4.4).
Противотуберкулезные препараты		
Рифампицин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Рифампицин значительно снижает концентрацию каботегравира в плазме крови, что может привести к потере терапевтического эффекта. Рекомендации по дозированию при одновременном применении препарата Вокабриа и рифампицина не установлены, их одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифапентин	Каботегравир ↓	Рифапентин может приводить к значительному снижению концентрации каботегравира в плазме крови, одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифабутин	Каботегравир ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _t ↓ 8 %	Рифабутин не вызывал значительного изменения концентрации каботегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется. До начала терапии препаратом Вокабриа в виде таблеток следует ознакомиться со сведениями об одновременном применении с

		рифабутином в ОХЛП препарата Вокабрия, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.
Пероральные контрацептивы		
– Этинилэстрадиол – Левоноргестрел	Этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 2 % C_{max} ↓ 8 % C_t ↔ 0 % Левоноргестрел ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 5 % C_t ↑ 7 %	Каботегравир не вызывал клинически значимого изменения концентрации этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови. Коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Вокабрия не требуется.

↑ – повышение; ↓ – снижение; ↔ – изменения отсутствуют; AUC – площадь под кривой «концентрация – время»; C_{max} – максимальная наблюдаемая концентрация; C_t – концентрация в конце интервала дозирования.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению каботегравира у беременных женщин ограничены. Влияние на беременность у человека не установлено.

Каботегравир не оказывал тератогенного воздействия при проведении исследований на беременных самках крыс и кроликов, однако при экспозиции, превышающей таковую при применении препарата в терапевтических дозах, проявлял репродуктивную токсичность у животных (см. раздел 5.3). Значимость данных результатов для человека неизвестна.

Применение препарата Вокабрия во время беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, ожидается, что каботегравир будет выделяться в грудное молоко, хотя у человека это не было подтверждено.

Женщинам, живущим с ВИЧ, не рекомендуется проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии каботегравира на фертильность мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие влияния каботегравира на фертильность самцов или самок (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо проинформировать пациентов о том, что во время терапии препаратом Вокабрия могут возникать головокружение, утомляемость и сонливость. При оценке способности

пациента к управлению транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать его общее состояние, а также профиль нежелательных реакций препарата Вокабрия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), о которых сообщалось в ходе исследований с введением препаратов 1 раз в месяц, были головная боль (до 12 %) и пирексия¹ (10 %).

Наиболее частыми НР, о которых сообщалось в ходе исследования ATLAS-2M с введением препаратов 1 раз в 2 месяца, были головная боль (7 %) и пирексия¹ (7 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные при применении каботегравира и рилпивирина, перечислены в таблице 2 по классам органов и систем органов и частоте встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$) и очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 2. Резюме нежелательных реакций²

Система органов по классификации MedDRA	Частота встречаемости	НР при применении препарата Вокабрия с рилпивиринном
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Гиперчувствительность (в том числе ангионевротический отек, крапивница)* ³
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Депрессия Тревожность Необычные сновидения Бессонница
	Нечасто	Попытка суицида, суицидальные мысли (особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе) ³
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Нечасто	Сонливость
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Часто	Тошнота Рвота Боль в животе ⁴ Метеоризм Диарея
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Нечасто	Гепатотоксичность

Система органов по классификации MedDRA	Частота встречаемости	НР при применении препарата Вокабриа с рилпивирином
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	Сыпь ⁵
	Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз ³
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Часто	Миалгия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Пирексия ¹
	Часто	Утомляемость Астения Недомогание
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Увеличение массы тела
	Нечасто	Повышение активности трансаминаз Повышение концентрации билирубина в крови

¹ «Пирексия» включает нежелательные реакции, имеющие следующие предпочтительные термины по MedDRA: ощущение жара, повышение температуры тела. Большинство явлений пирексии отмечалось в течение одной недели после инъекции.

² Частота выявленных НР определена на основании всех зарегистрированных случаев развития этих явлений и не ограничена теми, которые были расценены исследователем как, по крайней мере, возможно связанные с проводимой терапией.

³ Данные НР были выявлены в пострегистрационном периоде. Категория частоты установлена на основании количества пациентов, получавших каботегравир в рандомизированных клинических исследованиях.

⁴ «Боль в животе» включает нежелательные реакции, имеющие следующие предпочтительные термины по MedDRA: боль в верхних отделах живота.

⁵ «Сыпь» включает нежелательные реакции, имеющие следующие предпочтительные термины по MedDRA: сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, кореподобная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.

* См. раздел 4.4.

Общий профиль безопасности в исследовании FLAIR на 96-й и 124-й неделе соответствовал таковому на 48-й неделе, никаких новых данных по безопасности выявлено не было. В расширенной фазе исследования FLAIR при начале терапии каботегравиром и рилпивирином сразу в виде инъекций, без применения вводной пероральной терапии, не было выявлено каких-либо новых проблем безопасности, связанных с пропуском вводной пероральной терапии (см. раздел 5.1).

Общий профиль безопасности в исследовании ATLAS-2M на 152-й неделе соответствовал таковому на 48-й и 96-й неделе, никаких новых данных по безопасности выявлено не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Увеличение массы тела

На 48-й неделе в исследованиях FLAIR и ATLAS у пациентов, получавших каботегравир с рилпивирином, медиана увеличения массы тела составляла 1,5 кг; у пациентов, продолжавших получать текущую антиретровирусную терапию (тАРТ) – 1,0 кг (по результатам анализа объединенных данных). В каждом из исследований FLAIR и ATLAS в группах, получавших терапию каботегравиром и рилпивирином, медиана увеличения массы тела составляла 1,3 кг и 1,8 кг соответственно, а в группах тАРТ – 1,5 кг и 0,3 кг соответственно.

На 48-й неделе в исследовании ATLAS-2М в группах, получавших терапию каботегравиром и рилпивирином как ежемесячно, так и 1 раз в 2 месяца, медиана увеличения массы тела составляла 1,0 кг.

Изменения лабораторных показателей

У пациентов, получавших терапию каботегравиром и рилпивирином, было отмечено незначительное и непрогрессирующее увеличение концентрации общего билирубина (в отсутствие клинических признаков желтухи). Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они, вероятно, отражают конкуренцию каботегравира и неконъюгированного билирубина за общий путь клиренса (посредством UGT1A1).

В клинических исследованиях у пациентов, получавших каботегравир с рилпивирином, было отмечено повышение активности трансаминаз (АЛТ/АСТ), главным образом связанное с острым вирусным гепатитом. У некоторых пациентов при приеме внутрь отмечалось повышение активности трансаминаз, обусловленное подозреваемой гепатотоксичностью, связанной с проводимой терапией; эти изменения были обратимы после прекращения терапии (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях каботегравира с рилпивирином наблюдалось повышение активности липазы; повышение активности липазы 3 и 4 степени происходило с более высокой частотой у пациентов, получавших каботегравир с рилпивирином, по сравнению с пациентами, которые продолжали получать тАРТ. Данные явления, как правило, протекали бессимптомно и не приводили к прекращению применения каботегравира с рилпивирином. В исследовании ATLAS-2М сообщалось об одном случае панкреатита с летальным исходом, который сопровождался повышением активности липазы 4 степени и рядом искажающих факторов (включая панкреатит в анамнезе) и для которого нельзя исключить причинно-следственную связь с инъекционным режимом терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

К настоящему времени случаев передозировки препарата Вокабриа не выявлено.

Лечение

Специфическое лечение передозировки препарата Вокабриа отсутствует. В случае передозировки по необходимости следует проводить поддерживающее лечение пациента с надлежащим мониторингом.

Известно, что каботегравир в значительной степени связывается с белками плазмы крови, поэтому маловероятно, что диализ может обеспечить эффективное выведение препарата из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы интегразы.

Код АТХ: J05AJ04.

Механизм действия

Каботегравир ингибирует интегразу ВИЧ посредством связывания с активным участком интегразы и блокирования этапа переноса цепей при интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность в культуре клеток

Каботегравир продемонстрировал противовирусную активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа при средней концентрации препарата, необходимой для подавления репликации вируса на 50 % (EC_{50}), составляющей 0,22 нМ в моноклеарных клетках периферической крови (МКПК), 0,74 нМ в 293Т-клетках и 0,57 нМ в МТ-4 клетках. Каботегравир продемонстрировал противовирусную активность в культуре клеток в отношении панели, состоящей из 24 клинических изолятов ВИЧ-1 (три в субтипах А, В, С, D, Е, F и G группы M и три в группе O), со значениями EC_{50} в диапазоне от 0,02 нМ до 1,06 нМ для ВИЧ-1. Значения EC_{50} каботегравира в отношении трех клинических изолятов ВИЧ-2 варьировали от 0,10 нМ до 0,14 нМ. Клинические данные у пациентов с ВИЧ-2 отсутствуют.

Противовирусная активность в сочетании с другими лекарственными препаратами

Ни один из лекарственных препаратов с собственной противовирусной активностью в отношении ВИЧ не проявлял антагонизм к антиретровирусной активности каботегравира (оценку *in vitro* проводили в сочетании с рилпивиринем, ламивудином, тенофовиром и эмтрицитабином).

*Резистентность *in vitro**

Изоляты ВИЧ-1 дикого типа и активность в отношении резистентных штаммов

Во время 112-дневного пассажа штамма ПТВ не были обнаружены вирусы с более чем 10-кратным увеличением EC_{50} каботегравира. Следующие мутации интегразы возникали после пассажа ВИЧ-1 дикого типа (с полиморфизмом T124A) в присутствии каботегравира:

Q146L (диапазон кратности изменения [КИ] 1,3–4,6), S153Y (диапазон КИ 2,8–8,4) и P162M (КИ = 2,8). Как было отмечено выше, обнаружение T124A представляет собой селекцию уже существующего редкого варианта вируса, не обладающего отличительной чувствительностью к каботегравиру. При проведении пассажа ВИЧ-1 дикого типа NL-432 в присутствии 6,4 нМ каботегравира на протяжении 56 дней не происходило селекции аминокислотных замен на данном участке интегразы.

Среди многочисленных мутаций наиболее высокая КИ отмечалась для штаммов вируса с мутациями Q148K или Q148R. Мутации E138K/Q148H приводили к 0,92-кратному снижению чувствительности к каботегравирu, мутации E138K/Q148R – к 12-кратному снижению, а мутации E138K/Q148K – к 81-кратному снижению. Мутации G140C/Q148R и G140S/Q148R приводили к 22- и 12-кратному снижению чувствительности к каботегравирu соответственно. В то время как мутация N155H не приводила к изменению чувствительности к каботегравирu, мутации N155H/Q148R приводили к 61-кратному снижению чувствительности. Другими мутациями, которые приводили к КИ в диапазоне 5–10, являются: T66K/L74M (КИ = 6,3), G140S/Q148K (КИ = 5,6), G140S/Q148H (КИ = 6,1) и E92Q/N155H (КИ = 5,3).

Резистентность in vivo

По результатам объединенного анализа данных, полученных в исследованиях FLAIR и ATLAS, число пациентов, соответствовавших критериям подтвержденной вирусологической неудачи (ПтВН), было небольшим. В сводном анализе было выявлено 7 случаев ПтВН в группах, получавших каботегравир с рилпивиринoм (7/591, 1,2 %), и 7 случаев ПтВН в группах текущей антиретровирусной терапии (7/591, 1,2 %). В трех случаях ПтВН в группе каботегравира с рилпивиринoм в исследовании FLAIR с доступными данными по резистентности имел место подтип A1 вируса. Кроме того, в 2 из 3 случаев ПтВН имела место замена Q148R, возникшая во время лечения и связанная с резистентностью к ингибиторам интегразы (ИНИ), а в 1 из 3 случаев имела место замена G140R с пониженной фенотипической чувствительностью к каботегравирu. Во всех трех случаях ПтВН имела место одна замена, связанная с резистентностью к рилпивиринu: K101E, E138E/A/K/T или E138K, а в 2 из 3 случаев была продемонстрирована пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивиринu. В 3 случаях ПтВН в исследовании ATLAS имели место подтипы вируса A, A1 и AG. В 1 из 3 случаев ПтВН на момент неудачи имела место замена N155H, связанная с резистентностью к ИНИ, с пониженной фенотипической чувствительностью к каботегравирu. Во всех 3 случаях ПтВН на момент неудачи имела место одна замена, связанная с резистентностью к рилпивиринu (E138A, E138E/K или E138K), и отмечалась пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивиринu. В 2 из этих 3 случаев ПтВН связанные с резистентностью к рилпивиринu замены, отмеченные на момент неудачи, были также отмечены на исходном уровне в ДНК ВИЧ-1 в МКПК. Седьмой пациент с ПтВН (исследование FLAIR) не получал инъекции.

Следующие замены, связанные с резистентностью к каботегравирu длительного действия в виде инъекций, отмечались в исследованиях ATLAS и FLAIR: G140R (n=1), Q148R (n=2) и N155H (n=1).

В исследовании ATLAS-2M 10 пациентов соответствовали критериям ПтВН на 48-й неделе: 8 пациентов (1,5 %) в группе, получавшей инъекции 1 раз в 8 недель (Q8W), и 2 пациента (0,4 %) в группе, получавшей инъекции 1 раз в 4 недели (Q4W). Восемь пациентов соответствовали критериям ПтВН на 24-й неделе или ранее.

На исходном уровне в группе Q8W у 5 пациентов имелись мутации Y181Y/C+H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A или E138E/A, связанные с резистентностью к рилпивиринu, и у 1 пациента имела мутация G140G/R, связанная с резистентностью к каботегравирu (в дополнение к указанной выше мутации Y188Y/F/H/L, связанной с резистентностью к рилпивиринu). Во временной точке подозреваемой вирусологической неудачи (ПдВН) в

группе Q8W у 6 пациентов имелись мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, при этом за период от начала исследования до временной точки ПдВН у 2 пациентов возникла дополнительная мутация K101E и у 1 пациента – дополнительная мутация E138E/K. КИ чувствительности к рилпивирину превышала пороговое биологическое значение у 7 пациентов и находилась в диапазоне от 2,4 до 15. У 5 из 6 пациентов с заменой, связанной с резистентностью к рилпивирину, также имелись замены, связанные с резистентностью к ИнИ: N155H (n=2), Q148R, Q148Q/R+N155N/H (n=2). Замена L74I, связанная с резистентностью к ИнИ, была отмечена у 4 из 7 пациентов. У одного пациента не удалось провести генотипический и фенотипический анализ интегразы, у другого пациента были недоступны данные о фенотипической чувствительности к каботегравиру. КИ чувствительности в группе Q8W варьировала от 0,6 до 9,1 для каботегравира, от 0,8 до 2,2 для долутегравира и от 0,8 до 1,7 для биктегравира.

В группе Q4W на исходном уровне ни у одного из пациентов не были отмечены замены, связанные с резистентностью к рилпивирину или ИнИ. У одного пациента имелась замена G190Q, связанная с резистентностью к ННИОТ, в комбинации с полиморфизмом V189I к ННИОТ. Во временной точке ПдВН у одного пациента имелись замены K101E+M230L, возникшие во время лечения и связанные с резистентностью к рилпивирину; у другого пациента сохранялись замены G190Q+V189I, связанные с резистентностью к ННИОТ, а также была отмечена дополнительная мутация V179V/I. У обоих пациентов отмечалась пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивирину. У обоих пациентов при ПдВН также имелись мутации, связанные с резистентностью к ИнИ – либо Q148R+E138E/K, либо N155N/H, – и у одного пациента отмечалась пониженная чувствительность к каботегравиру. Ни у одного из пациентов не была отмечена замена L74I, связанная с резистентностью к ИнИ. КИ чувствительности в группе Q4W составляла 1,8 и 4,6 для каботегравира, 1,0 и 1,4 для долутегравира, 1,1 и 1,5 для биктегравира.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность каботегравира в комбинации с рилпивирином была оценена в двух рандомизированных, многоцентровых, открытых исследованиях III фазы по оценке не меньшей эффективности, в параллельных группах, с активным контролем – FLAIR (201584) и ATLAS (201585). Первичный анализ был проведен после того, как все пациенты завершили визит на 48-й неделе или досрочно прекратили участие в исследовании.

Пациенты с вирусологической супрессией (получающие терапию, включающую долутегравир, в течение 20 недель)

В исследовании FLAIR 629 инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ), на протяжении 20 недель получали терапию, включавшую долутегравир (препарат группы ИнИ): либо комбинацию фиксированных доз абакавир+долутегравир+ламивудин, либо долутегравир в сочетании с двумя другими препаратами группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) при наличии у пациента аллеля HLA-B*5701. Затем пациенты с вирусологической супрессией (концентрация РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл, n=566) были рандомизированы (1:1) на получение терапии каботегравиром и рилпивирином или на продолжение текущей антиретровирусной терапии (тАРТ). У пациентов, рандомизированных на терапию каботегравиром и рилпивирином, лечение начиналось с вводной пероральной терапии каботегравиром в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивирином в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель, после чего пациенты были переведены на терапию каботегравиром в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 600 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 400 мг) и рилпивирином в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 900 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 600 мг) ежемесячно на протяжении 44 недель. Это исследование было продлено до 96 недель.

Пациенты с вирусологической супрессией (стабильной на фоне предшествующей АРТ в течение не менее 6 месяцев)

В исследовании ATLAS 616 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией (концентрация РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл, на протяжении не менее 6 месяцев), ранее получавших АРТ, были рандомизированы (1:1) на получение терапии каботегравиром и рилпивириним или на продолжение тАРТ. У пациентов, рандомизированных на терапию каботегравиром и рилпивириним, лечение начиналось с вводной пероральной терапии каботегравиром в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивириним в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель, после чего пациенты были переведены на терапию каботегравиром в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 600 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 400 мг) и рилпивириним в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 900 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 600 мг) ежемесячно на протяжении 44 недель. В исследовании ATLAS 50 %, 17 % и 33 % пациентов получали препарат группы ННИОТ, ингибиторов протеазы (ИП) или ИнИ (соответственно) в качестве третьего препарата в рамках исходной терапии до рандомизации, это соотношение было сходным между группами терапии.

Сводный анализ

По результатам сводного анализа, в начале исследования в группе каботегравира и рилпивириним медиана возраста пациентов составляла 38 лет, 27 % были женского пола, 27 % были представителями не европеоидной расы, у 1 % возраст составлял ≥ 65 лет и у 7 % число CD4+ клеток составляло менее 350 клеток/мм³; данные характеристики были сходными между группами терапии.

Первичной конечной точкой в обоих исследованиях была доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа в популяции пациентов с назначенным лечением, получавших хотя бы одну дозу препарата (ИТТ-Е)).

В сводном анализе двух базовых исследований терапия каботегравиром и рилпивириним была не менее эффективна, чем тАРТ, на основании доли пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл (1,9 % и 1,7 % соответственно) на 48-й неделе. Скорректированное различие между группами каботегравира с рилпивириним и тАРТ (0,2; 95 % ДИ: -1,4; 1,7) в сводном анализе соответствовало критерию не меньшей эффективности (верхняя граница 95 % ДИ менее 4 %).

Первичная конечная точка, а также другие результаты на 48-й неделе, в том числе результаты в зависимости от основных исходных факторов, для исследований FLAIR и ATLAS приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Вирусологические результаты рандомизированной терапии в исследованиях FLAIR и ATLAS на 48-й неделе (одномоментный анализ)

	FLAIR		ATLAS		Объединенные данные	
	CAB+RPV N=283	тАРТ N=283	CAB+RPV N=308	тАРТ N=308	CAB+RPV N=591	тАРТ N=591
РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл* (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Различие между группами терапии, % (95 % ДИ)[†]	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)

Различие между группами терапии, % (95 % ДИ) [†]	0,4 (–3,7; 4,5)		–3,0 (–6,7; 0,7)		–1,4 (–4,1; 1,4)	
Отсутствие вирусологических данных во временном окне 48 недель (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Причины:						
Прекращение участия в исследовании / применения исследуемого препарата по причине нежелательного явления или смерти (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Прекращение участия в исследовании / применения исследуемого препарата по другим причинам (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (2,7)
Отсутствуют данные во временном окне, но участие в исследовании продолжается (%)	0	0	0	0	0	0

* Включены пациенты, у которых была прекращена терапия в связи с отсутствием эффективности, при отсутствии вирусологической супрессии.

[†] Скорректировано по исходным факторам стратификации.

СAB – кабогравир, RPV – рилпивирин, N – число пациентов в каждой группе терапии, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе в зависимости от основных исходных факторов (результаты одномоментного анализа)

Исходные факторы		Объединенные данные исследований FLAIR и ATLAS	
		CAB+RPV N=591 n/N (%)	тАРТ N=591 n/N (%)
Исходное число CD4+ клеток (клеток/мм ³)	<350	0/42	2/54 (3,7)
	от ≥ 350 до <500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Пол	Мужской	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Женский	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Расовая принадлежность	Европеоидная раса	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Негроидная раса / афроамериканцы	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Монголоидная раса / другое	0/52	0/48
ИМТ	<30 кг/м ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 кг/м ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Возраст (лет)	<50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)
Исходная противовирусная терапия при рандомизации	ИП	1/51 (2,0)	0/54
	ИнИ	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	ННИОТ	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

СAB – кабогравир, RPV – рилпивирин, ИМТ – индекс массы тела.

В исследованиях FLAIR и ATLAS различия между группами терапии были сопоставимы для различных исходных характеристик (число CD4+ клеток, пол, возраст, расовая принадлежность, ИМТ, группа третьего препарата в исходной терапии).

Исследование FLAIR – 96-я неделя

В исследовании FLAIR на 96-й неделе результаты оставались сопоставимыми с результатами на 48-й неделе. Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл в группе каботегавира с рилпивирином ($n=283$) и в группе тАРТ ($n=283$) составляла 3,2 % и 3,2 % соответственно (скорректированная разница между группой каботегавира с рилпивирином и группой тАРТ [0,0; 95 % ДИ: -2,9; 2,9]). Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови менее 50 копий/мл в группе каботегавира с рилпивирином и в группе тАРТ составляла 87 % и 89 % соответственно (скорректированная разница между группой каботегавира с рилпивирином и группой тАРТ [-2,8; 95 % ДИ: -8,2; 2,5]).

Исследование FLAIR – 124-я неделя: начало инъекционной терапии с вводной пероральной терапией и без нее

В исследовании FLAIR на 124-й неделе была проведена оценка безопасности и эффективности для пациентов, выбравших переход (на 100-й неделе) с режима терапии комбинацией фиксированных доз абакавир+долутегавир+ламивудин на режим терапии каботегавиром с рилпивирином в расширенной фазе исследования. Пациентам была предоставлена возможность перехода в группу с вводной пероральной терапией ($n=121$) и группу без вводной пероральной терапии ($n=111$).

На 124-й неделе доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл составляла 0,8 % и 0,9 % в группах с вводной пероральной терапией и без вводной пероральной терапии соответственно. Показатели вирусологической супрессии (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) были сходными между группой с вводной пероральной терапией (93,4 %) и группой без вводной пероральной терапии (99,1 %).

Режим дозирования 1 раз в 2 месяца

Пациенты с вирусологической супрессией (стабильной на фоне предшествующей АРТ в течение не менее 6 месяцев)

Эффективность и безопасность каботегавира в виде инъекций при введении каждые 2 месяца были оценены в одном рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании III фазы по оценке не меньшей эффективности, в параллельных группах – ATLAS-2M (207966). Первичный анализ был проведен после того, как все пациенты завершили визит на 48-й неделе или досрочно прекратили участие в исследовании.

В исследовании ATLAS-2M 1045 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией, ранее получавших АРТ, были рандомизированы (1:1) для получения терапии каботегавиром и рилпивирином в виде инъекций каждые 2 месяца или ежемесячно. У пациентов, изначально получавших терапию, не содержащую каботегавир и рилпивирин, была проведена вводная пероральная терапия каботегавиром в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивирином в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель. Пациенты, рандомизированные на терапию каботегавиром в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 600 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 400 мг) и рилпивирином в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 900 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 600 мг) 1 раз в месяц, получали данную терапию на протяжении 44 недель. Пациенты, рандомизированные на терапию каботегавиром в виде инъекций (инъекция в дозе 600 мг в 1-й, 2-й, 4-й месяц и далее каждые 2 месяца) и рилпивирином в виде инъекций (инъекция в дозе 900 мг в 1-й, 2-й, 4-й месяц и далее каждые 2 месяца) 1 раз в 2 месяца, получали данную терапию на протяжении

44 недель. До рандомизации 63 %, 13 % и 24 % пациентов получали каботегравир с рилпивирином на протяжении 0 недель, 1–24 недель и более 24 недель соответственно.

В начале исследования медиана возраста пациентов составляла 42 года, 27 % были женского пола, 27 % были представителями не европеоидной расы, у 4 % возраст составлял ≥ 65 лет и у 6 % число CD4+ клеток составляло менее 350 клеток/мм³; данные характеристики были сходными между группами терапии.

Первичной конечной точкой в исследовании ATLAS-2M была доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа в популяции ИТТ-Е).

В исследовании ATLAS-2M терапия каботегравиром и рилпивирином при введении каждые 2 месяца была не менее эффективна, чем терапия каботегравиром и рилпивирином при ежемесячном введении, на основании доли пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл (1,7 % и 1,0 % соответственно) на 48-й неделе. Скорректированное различие между группами, получавшими каботегравир с рилпивирином каждые 2 месяца и каждый месяц (0,8; 95 % ДИ: -0,6; 2,2), соответствовало критерию не меньшей эффективности (верхняя граница 95 % ДИ менее 4 %).

Таблица 5. Вирусологические результаты рандомизированной терапии в исследовании ATLAS-2M на 48-й неделе (одномоментный анализ)

	Введение каждые 2 месяца (Q8W)	Введение каждый месяц (Q4W)
	N=522 (%)	N=523 (%)
РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл* (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Различие между группами терапии, % (95 % ДИ)[†]	0,8 (-0,6; 2,2)	
РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Различие между группами терапии, % (95 % ДИ)[†]	0,8 (-2,1; 3,7)	
Отсутствие вирусологических данных во временном окне 48 недель	21 (4,0)	29 (5,5)
Причины:		
Прекращение участия в исследовании по причине нежелательного явления или смерти (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Прекращение участия в исследовании по другим причинам (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Отсутствуют данные во временном окне, но участие в исследовании продолжается (%)	0	0

* Включены пациенты, у которых была прекращена терапия в связи с отсутствием эффективности, при отсутствии вирусологической супрессии.

[†] Скорректировано по исходным факторам стратификации.

Q8W – 1 раз в 8 недель, Q4W – 1 раз в 4 недели, N – число пациентов в каждой группе терапии, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6. Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе в зависимости от основных исходных факторов (результаты одномоментного анализа)

Исходные факторы		Число пациентов с РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл / Всего оценено (%)	
		Введение каждые 2 месяца (Q8W)	Введение каждый месяц (Q4W)
Исходное число CD4+ клеток (клеток/мм ³)	<350 от 350 до <500 ≥ 500	1/35 (2,9) 1/96 (1,0) 7/391 (1,8)	1/27 (3,7) 0/89 4/407 (1,0)
Пол	Мужской Женский	4/385 (1,0) 5/137 (3,5)	5/380 (1,3) 0/143
Расовая принадлежность	Европеоидная раса	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Не европеоидная раса	4/152 (2,6)	0/130
	Негроидная раса / афроамериканцы	4/101 (4,0)	0/90
	Не негроидная раса / не афроамериканцы	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ИМТ	<30 кг/м ² ≥ 30 кг/м ²	3/409 (0,7) 6/113 (5,3)	3/425 (0,7) 2/98 (2,0)
Возраст (лет)	<35 от 35 до <50 ≥ 50	4/137 (2,9) 3/242 (1,2) 2/143 (1,4)	1/145 (0,7) 2/239 (0,8) 2/139 (1,4)
Предшествующая терапия каботегравиром и рилпивирином	Отсутствует	5/327 (1,5)	5/327 (1,5)
	1–24 недели	3/69 (4,3)	0/68
	>24 недель	1/126 (0,8)	0/128

Q8W – 1 раз в 8 недель, Q4W – 1 раз в 4 недели, ИМТ – индекс массы тела.

В исследовании ATLAS-2M различия между группами терапии в первичной конечной точке в зависимости от исходных характеристик (число CD4+ клеток, пол, расовая принадлежность, ИМТ, возраст и предшествующая терапия каботегравиром и рилпивирином) не были клинически значимыми.

Результаты оценки эффективности на 96-й неделе согласуются с результатами в первичной конечной точке на 48-й неделе. Инъекционное применение каботегравира с рилпивирином при введении 1 раз в 2 месяца продемонстрировало не меньшую эффективность, чем при введении 1 раз в месяц. Доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 96-й неделе при введении каботегравира с рилпивирином 1 раз в 2 месяца (n=522) и 1 раз в месяц (n=523) составляла 2,1 % и 1,1 % соответственно (скорректированная разница в лечении между режимами с введением 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,0; 95 % ДИ: -0,6; 2,5]). Доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови <50 копий/мл на 96-й неделе при введении каботегравира с рилпивирином 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц составляла 91 % и 90,2 % соответственно (скорректированная разница в лечении между режимами с введением 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [0,8; 95 % ДИ: -2,8; 4,3]).

Результаты оценки эффективности на 152-й неделе согласуются с результатами в первичной конечной точке на 48-й неделе и 96-й неделе. Инъекционное применение каботегравира с рилпивирином при введении 1 раз в 2 месяца продемонстрировало не меньшую эффективность, чем при введении 1 раз в месяц. В анализе популяции с назначенным лечением (ИТТ) доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 152-й неделе при введении каботегравира с рилпивирином 1 раз в 2 месяца (n=522) и 1 раз в месяц (n=523) составляла 2,7 % и 1,0 % соответственно (скорректированная разница в лечении между режимами с введением 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,7; 95 % ДИ: 0,1; 3,3]). В анализе популяции ИТТ

доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови <50 копий/мл на 152-й неделе при введении каботегавира с рилпивирином 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц составляла 87 % и 86 % соответственно (скорректированная разница в лечении между режимами с введением 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,5; 95 % ДИ: -2,6; 5,6]).

Апостериорный анализ

С помощью многофакторного анализа объединенных результатов исследований III фазы (ATLAS через 96 недель, FLAIR через 124 недели и ATLAS-2M через 152 недели) было изучено влияние различных факторов на риск возникновения подтвержденной вирусологической неудачи (ПтВН). С помощью анализа исходных факторов были изучены исходные характеристики вируса и участников исследований, а также режим дозирования; многофакторный анализ включал исходные факторы и учитывал прогнозируемые концентрации препарата в плазме крови после исходного уровня на момент ПтВН, используя регрессионное моделирование с процедурой отбора переменных. По истечении суммарно 4291 человеко-года нескорректированная частота встречаемости ПтВН составляла 0,54 на 100 человеко-лет; было зарегистрировано 23 случая ПтВН (1,4 % из 1651 участника исследований).

Анализ исходных факторов продемонстрировал связь между ПтВН и мутациями резистентности к рилпивирину (отношение частоты встречаемости [IRR] = 21,65, $p < 0,0001$), ВИЧ-1 подтипа A6/A1 (IRR = 12,87, $p < 0,0001$) и индексом массы тела (IRR = 1,09 при увеличении на 1 единицу, $p = 0,04$; IRR = 3,97 при ≥ 30 кг/м², $p = 0,01$). Другие переменные, включая режим дозирования 1 раз в 4 недели (Q4W) или 1 раз в 8 недель (Q8W), принадлежность к женскому полу или мутации резистентности к каботегавиру/Ини, не имели значимой связи с ПтВН. Комбинация по крайней мере двух из следующих ключевых исходных факторов была связана с повышенным риском ПтВН: мутации резистентности к рилпивирину, ВИЧ-1 подтипа A6/A1 или ИМТ ≥ 30 кг/м² (см. таблицу 7).

Таблица 7. Вирусологические результаты относительно наличия ключевых исходных факторов: мутации резистентности к рилпивирину, ВИЧ-1 подтипа A6/A1^a и ИМТ ≥ 30 кг/м²

Исходные факторы (количество)	Вирусологический успех (%) ^b	Подтвержденная вирусологическая неудача (%) ^b
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ^г
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ^д
Всего (95 % доверительный интервал)	1231/1431 (86,0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1431 (1,6) ^е (1,0 %, 2,4 %)

- а. Классификация подтипа ВИЧ-1 A1 или A6 – на основании информации базы данных последовательностей ВИЧ (HIV Sequence Database) в библиотеке Национальной Лаборатории Лос-Аламоса (июнь 2020 г.).
- б. На основании алгоритма одномоментного анализа FDA при РНК <50 копий/мл в исследовании ATLAS (на 48-й неделе), FLAIR (на 124-й неделе) и ATLAS-2M (на 152-й неделе).
- в. Определяется при двух последовательных измерениях РНК ВИЧ ≥ 200 копий/мл.
- г. Положительная прогностическая значимость (PPV) <2 %; отрицательная прогностическая значимость (NPV) 98,5 %; чувствительность 34,8 %; специфичность 71,9 %.
- д. PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; чувствительность 47,8 %; специфичность 96,7 %.
- е. Набор данных для анализа со всеми непропущенными ковариатами для исходных факторов (из суммарно 1651 участника).

Среди пациентов, имеющих по крайней мере два из этих факторов риска, доля пациентов с ПтВН была выше, чем среди пациентов, имеющих один или ни одного фактора риска, при этом ПтВН была выявлена у 6 из 24 пациентов [25,0 %, 95 % ДИ (9,8%; 46,7%)], получавших инъекции 1 раз в 2 месяца, и у 5 из 33 пациентов [15,2%, 95 % ДИ (5,1 %; 31,9 %)], получавших инъекции 1 раз в месяц.

Переходная пероральная терапия другими антиретровирусными препаратами

В ретроспективный анализ объединенных данных из трех клинических исследований (FLAIR, ATLAS-2M и LATTE-2 / 200056) были включены 29 пациентов, которые получали переходную пероральную терапию антиретровирусными препаратами, отличными от каботегавира с рилпивирин (альтернативная переходная пероральная терапия, АППТ), в среднем в течение 59 дней (25-й и 75-й процентиль 53–135 дней) во время лечения каботегавиром с рилпивирин в виде инъекций длительного действия. Медиана возраста пациентов составляла 32 года, 14 % были женского пола, 31 % были представителями не европеоидной расы, 97 % получали терапию на основе ИНИ в качестве АППТ, 41 % получали препарат группы ННИОТ как часть АППТ (в том числе рилпивирин в 11 из 12 случаев) и 62 % получали препарат группы НИОТ. Три пациента были исключены из исследований во время АППТ или вскоре после АППТ по причинам, не связанным с безопасностью. У большинства (≥ 96 %) пациентов сохранялась вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ-1 в плазме крови < 50 копий/мл). Во время АППТ и в период после АППТ (до двух инъекционных введений каботегавира с рилпивирин после АППТ) не наблюдалось случаев ПтВН (РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 200 копий/мл).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика каботегавира сопоставима у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Фармакокинетическая вариабельность каботегавира является умеренной. В исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев межсубъектный коэффициент вариации (CVb%) для AUC, $C_{\max}$ и C_t составлял от 26 до 34 % у здоровых добровольцев и от 28 до 56 % у инфицированных ВИЧ-1 пациентов. Внутрисубъектная вариабельность показателей (CVw%) была ниже, чем межсубъектная вариабельность.

Таблица 8. Фармакокинетические параметры после приема каботегавира внутрь 1 раз в сутки

Фаза терапии	Режим дозирования	Среднее геометрическое (5-й, 95-й процентиль) ^а		
		AUC _(0-τ) (мкг×ч/мл)	C _{max} (мкг/мл)	C _t (мкг/мл)
Вводная пероральная терапия ^б	30 мг 1 раз в сутки	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

- Значения фармакокинетических параметров основаны на сводных результатах индивидуальной ретроспективной оценки в исследованиях FLAIR и ATLAS с использованием популяционной фармакокинетической модели для каботегавира (n=581).
- Значения фармакокинетических параметров для вводной пероральной терапии отражают равновесное состояние.

τ – интервал дозирования: 24 ч для приема внутрь.

AUC_(0-τ) – площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» в конце интервала дозирования;

C_t – концентрация в конце интервала дозирования.

Абсорбция

Каботегравир быстро всасывается после приема внутрь, медиана $T_{\max}$ достигается через 3 часа после приема препарата в виде таблеток. При приеме препарата один раз в сутки фармакокинетическое равновесное состояние достигается через 7 суток.

Препарат Вокабриа можно принимать независимо от приема пищи. Прием пищи увеличивает степень всасывания каботегравира. Биодоступность каботегравира не зависит от состава пищи: прием пищи с высоким содержанием жиров приводил к увеличению $AUC_{(0-\infty)}$ и $C_{\max}$ каботегравира на 14 % по сравнению с приемом препарата натощак. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Абсолютная биодоступность каботегравира не установлена.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, каботегравир в значительной степени (>99 %) связывается с белками плазмы крови человека. После приема внутрь препарата в виде таблеток средний кажущийся объем распределения (V_z/F) каботегравира в плазме крови составлял 12,3 л. По примерной оценке, у человека средний кажущийся объем распределения в центральной камере (V_c/F) для каботегравира в плазме крови составлял 5,27 л, а средний кажущийся объем распределения в периферической камере (V_p/F) – 2,43 л. Эти оценочные значения объема, а также предположение о высоком значении биодоступности, дают основания предполагать частичное распределение каботегравира во внеклеточном пространстве.

Каботегравир обнаруживается в мужских и женских половых путях. Медиана соотношения концентрации препарата в тканях шейки матки и влагалища и в плазме крови составляла от 0,16 до 0,28. Медиана соотношения концентрации препарата в тканях прямой кишки и в плазме крови составляла $\leq 0,08$ через 4, 8 и 12 недель после однократного внутримышечного введения препарата в дозе 400 мг.

Каботегравир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших каботегравир в виде инъекций и рилпивирин в виде инъекций, соотношение концентрации каботегравира в СМЖ и в плазме крови [медиана (диапазон)] ($n=16$) составляло 0,003 (от 0,002 до 0,004) через одну неделю после инъекции каботегравира в равновесном состоянии (1 раз в 4 недели (Q4W) или 1 раз в 8 недель (Q8W)). В соответствии с терапевтическими значениями концентрации каботегравира в СМЖ, концентрация РНК ВИЧ-1 в СМЖ ($n=16$) составляла менее 50 копий/мл у 100 % и менее 2 копий/мл у 15 из 16 (94 %) пациентов. В той же временной точке концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови ($n=18$) составляла менее 50 копий/мл у 100 % и менее 2 копий/мл у 12 из 18 (66,7 %) пациентов.

In vitro каботегравир не является субстратом полипептида-переносчика органических анионов (ОАТР) 1B1, ОАТР2B1, ОАТР1B3 или переносчика органических катионов 1 (ОСТ1).

Биотрансформация

Каботегравир метаболизируется главным образом с помощью UGT1A1 при незначительном участии UGT1A9. Каботегравир является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, и составляет более 90 % от общего содержания радиоактивно меченых соединений в плазме крови. У человека после приема внутрь каботегравир выводится преимущественно посредством метаболизма, выведение почками неизмененного препарата незначительно (менее 1 % дозы). 47 % общей дозы при приеме внутрь выводится в неизмененном 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. Каботегравир был обнаружен в образцах желчи из

двенадцатиперстной кишки. Глюкуронидный метаболит каботегавира был также представлен в некоторых, но не во всех образцах желчи из двенадцатиперстной кишки. 27 % общей дозы при приеме внутрь выводится почками, преимущественно в форме глюкуронидного метаболита (75 % радиоактивно меченых соединений в моче, 20 % общей дозы).

Каботегавир не является клинически значимым ингибитором следующих ферментов и переносчиков: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 и UGT2B17, P-gp, BCRP, экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP), OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, выводящего белка-переносчика лекарственных препаратов и токсинов (MATE) 1, MATE 2-K, белка множественной лекарственной резистентности (MRP) 2 или MRP4.

Элиминация

Средний конечный период полувыведения каботегавира составляет 41 ч, а кажущийся клиренс (Cl/F) – 0,21 л/ч.

Полиморфизм

В метаанализе исследований с участием здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов, у участников с генотипами UGT1A1, при которых отмечается слабый метаболизм каботегавира, было выявлено в среднем 1,3–1,5-кратное увеличение равновесных значений AUC, C_{max} и C_t каботегавира по сравнению с участниками с генотипами, при которых отмечается нормальный метаболизм посредством UGT1A1. Данные различия не считаются клинически значимыми. У пациентов с полиморфизмом UGT1A1 коррекция дозы не требуется.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

В популяционных фармакокинетических анализах не было выявлено клинически значимое влияние возраста на экспозицию каботегавира.

Данные по фармакокинетике каботегавира у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены.

Почечная недостаточность

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина от ≥ 15 до < 30 мл/мин, не на диализе) и соответствующими здоровыми добровольцами. У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (не находящихся на диализе) коррекция дозы не требуется. У пациентов, находящихся на диализе, применение каботегавира не изучено.

Печеночная недостаточность

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики между пациентами с нарушением функции печени средней степени и соответствующими здоровыми добровольцами. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) на фармакокинетику каботегавира не изучено.

Пол

В популяционных фармакокинетических анализах не было выявлено клинически значимое влияние пола на экспозицию каботегавира, поэтому коррекция дозы на основании половой принадлежности не требуется.

Расовая принадлежность

В популяционных фармакокинетических анализах не было выявлено клинически значимое влияние расы на экспозицию каботегавира, поэтому коррекция дозы на основании расовой принадлежности не требуется.

Индекс массы тела (ИМТ)

В популяционных фармакокинетических анализах не было выявлено клинически значимое влияние ИМТ на экспозицию каботегавира, поэтому коррекция дозы на основании ИМТ не требуется.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез и мутагенез

В исследованиях *in vitro* с использованием бактерий и культуры клеток млекопитающих, а также в микроядерном тесте *in vivo* на грызунах каботегавир не оказывал мутагенного или кластогенного воздействия. В долгосрочных исследованиях на мышах и крысах каботегавир не оказывал канцерогенного воздействия.

Исследования репродуктивной токсичности

Не наблюдалось влияние на фертильность самцов или самок крыс, получавших каботегавир перорально в дозах до 1000 мг/кг/сутки (что более чем в 20 раз превышает экспозицию у человека при применении в максимальной рекомендуемой дозе [МРДЧ]).

В исследовании развития эмбриона и плода после перорального введения каботегавира беременным самкам кроликов в дозах до достижения токсической дозы для организма матери 2000 мг/кг/сутки (что соответствует 0,66-кратной экспозиции у человека при применении в МРДЧ) или беременным самкам крыс в дозах до 1000 мг/кг/сутки (что более чем в 30 раз превышает экспозицию у человека при применении в МРДЧ) нежелательное воздействие на развитие плода не наблюдалось. У крыс при введении препарата в дозе 1000 мг/кг/сутки были отмечены изменения роста плода (снижение массы тела). В исследованиях на беременных самках крыс было продемонстрировано, что каботегавир проникает через плаценту и может быть обнаружен в тканях плода.

В исследованиях воздействия на пре- и постнатальное развитие у крыс каботегавир в дозе 1000 мг/кг/сутки (что более чем в 30 раз превышает экспозицию у человека при применении в МРДЧ) воспроизводимо вызывал задержку начала родов и увеличение числа случаев мертворождений и неонатальной смертности. Применение каботегавира в более низкой дозе 5 мг/кг/сутки (что примерно в 10 раз превышает экспозицию у человека при применении в МРДЧ) не было связано с задержкой начала родов или неонатальной смертностью. В исследованиях на кроликах и крысах не было отмечено воздействие на выживаемость плода при родах путем кесарева сечения. Учитывая соотношение значений экспозиции, значимость этих данных для человека неизвестна.

Токсичность при многократном введении

Влияние длительного ежедневного лечения высокими дозами каботегавира оценивали в исследованиях токсичности с многократным пероральным введением препарата крысам (26 недель) и обезьянам (39 недель). У крыс и обезьян, которые получали каботегавир перорально в дозах до 1000 мг/кг/сутки или 500 мг/кг/сутки соответственно, не отмечалось развитие связанных с препаратом нежелательных явлений.

В 14-дневном и 28-дневном исследовании токсичности у обезьян наблюдались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (снижение массы тела, рвота,

жидкий/водянистый стул и обезвоживание средней или тяжелой степени), которые являлись результатом местного воздействия препарата, а не системной токсичности.

В 3-месячном исследовании у крыс при подкожном введении каботегавира 1 раз в месяц (до 100 мг/кг/доза), внутримышечном введении 1 раз в месяц (до 75 мг/кг/доза) или подкожном введении 1 раз в неделю (100 мг/кг/доза) не отмечалось развитие нежелательных явлений, а также не были выявлены новые случаи органной токсичности (при экспозициях, более чем в 30 раз превышавших экспозицию у человека при применении препарата в МРДЧ 400 мг внутримышечно).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат
Целлюлоза микрокристаллическая
Гипромеллоза
Карбоксиметилкрахмал натрия (тип А)
Магния стеарат

Пленочная оболочка

Aquarius BP18237 белый или Opadry OY-S-28876 белый:

Гипромеллоза
Титана диоксид
Макрогол

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 30 таблеток помещают в непрозрачный белый флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми и с термозапечатываемой пленкой с покрытием из полиэтилена. По одному флакону вместе с листком-вкладышем в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство

«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

Адрес: 79 Нью Оксфорд стрит, Лондон, WC1A 1DG, Соединенное Королевство / 79 New Oxford Street, London, WC1A 1DG, United Kingdom

Тел.: +44 (0) 800 221441

Электронная почта: customercontactuk@gsk.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004867)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Вокабриа доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.