

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.

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. Ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Каботегравир, 400 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Каботегравир, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: каботегравир.

Каботегравир, 400 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый мл суспензии содержит 200 мг каботегравира.

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 400 мг каботегравира.

Каботегравир, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый мл суспензии содержит 200 мг каботегравира.

Каждый флакон объемом 3 мл содержит 600 мг каботегравира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Текущая суспензия от белого до светло-розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Каботегравир в виде инъекций показан к применению в комбинации с рилпивиринем в виде инъекций у взрослых для лечения инфекции, 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 (АРТ), при отсутствии вирусологической неудачи и вирусной резистентности (в т. ч. в анамнезе) к препаратам группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов интегразы (ИНИ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

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

Препарат Каботегравир показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с рилпивиринем, поэтому для определения рекомендуемой дозы рилпивирин следует ознакомиться с информацией по его медицинскому применению.

До начала терапии каботегравиром необходимо провести тщательный отбор пациентов, которые согласны с требуемым графиком проведения инъекций, и разъяснить пациентам важность соблюдения запланированных визитов в медицинскую организацию для проведения инъекций, чтобы поддерживать супрессию вируса и снизить риск вирусной отдачи и потенциального развития резистентности в случае пропуска запланированных доз.

После прекращения инъекционного применения препарата Каботегравир необходимо перейти на альтернативный, полностью супрессивный режим АРТ не позднее чем через месяц после введения последней дозы препарата Каботегравир при режиме дозирования 1 раз в месяц, или не позднее чем через 2 месяца после введения последней дозы препарата при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца (см. раздел 4.4).

Терапия может быть начата непосредственно с инъекционного применения препарата Каботегравир, либо каботегравир в виде таблеток может быть назначен в качестве вводной пероральной терапии с целью оценки его переносимости до начала инъекционного введения данного препарата (см. информацию по медицинскому применению препарата Каботегравира в виде таблеток).

Режим дозирования 1 раз в месяц

Начальное введение препарата Каботегравир

Введение первой дозы препарата Каботегравир проводится в последний день предшествующей АРТ или вводной пероральной терапии каботегравиром.

Рекомендуемая доза препарата Каботегравир составляет 600 мг (3 мл) однократно.

Рекомендуемая доза рилпивирин – 900 мг (3 мл) однократно.

Последующие введения препарата Каботегравир

Введение последующей дозы препарата Каботегравир проводится через месяц после его начального введения, и далее препарат вводится ежемесячно. Рекомендуемая доза препарата Каботегравир составляет 400 мг (2 мл) 1 раз в месяц. Рекомендуемая доза рилпивирин – 600 мг (2 мл) 1 раз в месяц. Последующие дозы препарата Каботегравир могут быть введены в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты.

Таблица 1. Рекомендованный режим дозирования для внутримышечного введения 1 раз в месяц

	Начальное введение	Последующие введения
Лекарственный препарат	Проводят первую инъекцию в 1-й месяц инъекционной терапии (в последний день текущей АРТ или вводной пероральной терапии, в случае ее применения)	Через 1 месяц после начального введения и далее ежемесячно
Каботегравир	600 мг (3 мл)	400 мг (2 мл)
Рилпивириин	900 мг (3 мл)	600 мг (2 мл)

Режим дозирования 1 раз в 2 месяца

Начальные введения препарата Каботегравир

Введение первой дозы препарата Каботегравир проводится в последний день предшествующей АРТ или вводной пероральной терапии каботегравиром. Рекомендуемая доза препарата Каботегравир составляет 600 мг (3 мл) однократно. Через месяц вводится вторая доза препарата Каботегравир – 600 мг (3 мл) однократно. Вторая доза может быть введена в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты. Рекомендуемые дозы рилпивирина при его первом и втором введении составляют 900 мг (3 мл) однократно.

Последующие введения препарата Каботегравир

Введение первой из последующих доз препарата Каботегравир проводится через 2 месяца после второго начального введения, и далее препарат вводится каждые 2 месяца. Рекомендуемая доза препарата Каботегравир составляет 600 мг (3 мл) 1 раз в 2 месяца. Рекомендуемая доза рилпивирина – 900 мг (3 мл) 1 раз в 2 месяца. Последующие дозы препарата Каботегравир могут быть введены в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты.

Таблица 2. Рекомендованный режим дозирования для внутримышечного введения 1 раз в 2 месяца у взрослых пациентов

	Начальные введения	Последующие введения
Лекарственный препарат	Проводят инъекции в 1-й месяц (в последний день текущей АРТ или вводной пероральной терапии, в случае ее применения) и во 2-й месяц инъекционной терапии	Через 2 месяца после последнего начального введения и далее каждые 2 месяца
Каботегравир	600 мг (3 мл)	600 мг (3 мл)
Рилпивириин	900 мг (3 мл)	900 мг (3 мл)

Изменение режима дозирования

Рекомендации по дозированию при переводе с режима дозирования 1 раз в месяц на режим дозирования 1 раз в 2 месяца

При переводе пациентов с режима дозирования 1 раз в месяц на режим дозирования 1 раз в 2 месяца следует однократно ввести препарат Каботегравир в дозе 600 мг (3 мл) через месяц после введения его последней дозы 400 мг (2 мл); в дальнейшем препарат следует вводить в дозе 600 мг (3 мл) 1 раз в 2 месяца.

Рекомендации по дозированию при переводе с режима дозирования 1 раз в 2 месяца на режим дозирования 1 раз в месяц

При переводе пациентов с режима дозирования 1 раз в 2 месяца на режим дозирования 1 раз в месяц следует ввести препарат Каботегравир в дозе 400 мг (2 мл) через 2 месяца после введения его последней дозы 600 мг (3 мл); в дальнейшем препарат следует вводить в дозе 400 мг (2 мл) 1 раз в месяц.

Пропуск дозы

Настоятельно рекомендуется придерживаться установленной схемы применения препарата. Пациентам, пропустившим визит в медицинскую организацию для проведения запланированной инъекции, следует провести повторную клиническую оценку, чтобы убедиться, что возобновление терапии остается целесообразным (см. таблицы 3 и 4).

Пропуск инъекции при режиме дозирования 1 раз в месяц

Если невозможно избежать задержки визита пациента в медицинскую организацию для проведения запланированной инъекции и продолжительность задержки составляет более 7 дней, возможно применение препарата Каботегравир в виде таблеток (30 мг) в комбинации с рилпивиринем в виде таблеток (25 мг) 1 раз в сутки для замены не более двух последовательных визитов в медицинскую организацию для проведения ежемесячной инъекции. В случае пероральной терапии продолжительностью более 2 месяцев рекомендован альтернативный режим – любой другой полностью супрессивный режим, который будет применяться до тех пор, пока не появится возможность возобновления инъекционной терапии (см. раздел 5.1). Также данный альтернативный режим может быть назначен сразу в качестве пероральной заместительной АРТ в случае пропуска инъекций. При выборе схемы лечения следует принимать во внимание актуальные руководства по лечению ВИЧ-инфекции.

Первую дозу препаратов в виде таблеток следует принять через 1 месяц (± 7 дней) после последней инъекции препарата Каботегравир и рилпивирин. Применение препаратов в инъекционной форме следует возобновить в день завершения терапии препаратами в виде таблеток в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендации по дозированию препаратов в инъекционной форме после пропуска инъекций или приема препаратов в виде таблеток при режиме дозирования 1 раз в месяц

Время с момента последней инъекции	Рекомендации
≤ 2 месяцев	Как можно скорее возобновить проведение ежемесячных инъекций в дозе 400 мг (2 мл) в соответствии с установленной схемой применения.
> 2 месяцев	Ввести препарат в дозе 600 мг (3 мл), затем возобновить инъекции в дозе 400 мг (2 мл) 1 раз в месяц в соответствии с установленной схемой применения.

Пропуск инъекции при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца

Если невозможно избежать задержки визита пациента в медицинскую организацию для проведения запланированной инъекции и продолжительность задержки составляет более 7 дней, возможно применение препарата Каботегравир в виде таблеток (30 мг) в комбинации с рилпивиринном в виде таблеток (25 мг) 1 раз в сутки для замены не более одного визита в медицинскую организацию для проведения инъекции. В случае пероральной терапии продолжительностью более 2 месяцев рекомендован альтернативный режим – любой другой полностью супрессивный режим, который будет применяться до тех пор, пока не появится возможность возобновления инъекционной терапии (см. раздел 5.1). Также данный альтернативный режим может быть назначен сразу в качестве пероральной заместительной АРТ в случае пропуска инъекций. При выборе схемы лечения следует принимать во внимание актуальные руководства по лечению ВИЧ-инфекции.

Первую дозу препаратов в виде таблеток следует принять через 2 месяца (± 7 дней) после последней инъекции препарата Каботегравир и рилпивиринна. Применение препаратов в инъекционной форме следует возобновить в день завершения терапии препаратами в виде таблеток в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендации по дозированию препаратов в инъекционной форме после пропуска инъекций или приема препаратов в виде таблеток при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца

Пропущенная инъекция	Время с момента последней инъекции	Рекомендации (все инъекции в дозе 600 мг (3 мл))
2-я инъекция	≤ 2 месяцев	Как можно скорее возобновить терапию, начав с инъекции в дозе 600 мг (3 мл), затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения.
	> 2 месяцев	Ввести препарат в дозе 600 мг (3 мл), затем через месяц ввести препарат повторно в той же дозе – 600 мг (3 мл). Затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения.
3-я инъекция или любая последующая	≤ 3 месяцев	Как можно скорее возобновить терапию, начав с инъекции в дозе 600 мг (3 мл), затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения.
	> 3 месяцев	Ввести препарат в дозе 600 мг (3 мл), затем через месяц ввести препарат повторно в той же дозе – 600 мг (3 мл). Затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) < 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 классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Исследования по применению каботегавира у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не проводились (см. раздел 5.2). У данной группы пациентов каботегавир следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Каботегавир у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутримышечного введения.

Препарат Каботегавир следует вводить только в ягодичную мышцу: рекомендуется вводить в вентро-ягодичную область, допускается – в дорсо-ягодичную область.

Инъекцию препарата Каботегавир должен осуществлять медицинский работник.

Препарат вводится одновременно с рилпивиринем, порядок введения препаратов не имеет значения.

Инъекции препарата Каботегавир и инъекции рилпивириня следует осуществлять в разные места ягодичной мышцы во время одного визита.

Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать попадания в кровеносный сосуд.

При проведении инъекции препарата Каботегавир необходимо учитывать индекс массы тела (ИМТ) пациента, чтобы убедиться, что длина иглы достаточна для проникновения в ягодичную мышцу.

Крепко удерживая флакон в руке, энергично встряхивайте его на протяжении полных 10 секунд. Переверните флакон и осмотрите препарат, чтобы убедиться в однородности суспензии.

Если суспензия неоднородная, снова встряхните флакон. Допускается присутствие мелких пузырьков воздуха.

Инструкцию по подготовке и введению препарата см. в разделе 6.6.

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 и 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 2-х из следующих факторов может быть связано с повышенным риском вирусологической неудачи: мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, ВИЧ-1 подтип A6/A1 и ИМТ ≥ 30 кг/м². Доступные данные свидетельствуют о том, что вирусологическая неудача возникает чаще при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца по сравнению с режимом дозирования 1 раз в месяц. 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 A6/A1 (см. раздел 5.1).

Риск развития резистентности после прекращения терапии

Для минимизации риска развития резистентности вируса крайне важно подобрать альтернативный, полностью супрессивный режим АРТ не позднее чем через месяц после введения последней дозы препарата Каботегравир при режиме дозирования 1 раз в месяц или не позднее чем через 2 месяца после введения последней дозы препарата при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца.

В случае подозрения на вирусологическую неудачу альтернативный режим терапии необходимо подобрать как можно скорее.

Реакции гиперчувствительности

При применении ИнИ, 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 Каботегравир 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, 4.4 («Длительное действие каботеггавира»), 4.8, 5.1).

Гепатотоксичность

У некоторых пациентов, получавших терапию каботеггравиром, с ранее выявленным заболеванием печени или без него, была отмечена гепатотоксичность (см. раздел 4.8). Вводная пероральная терапия каботеггравиром 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 Каботеггравир необходимо прекратить (см. подраздел «Длительное действие каботеггавира»).

Коинфицирование ВИЧ и вирусом гепатита В или С

Пациенты с сопутствующей инфекцией гепатита В были исключены из исследований каботеггавира. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Каботеггравир у пациентов с

коинфекцией гепатита В. Врачам следует придерживаться действующих руководств по лечению ВИЧ-инфекции у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В.

Данные о применении каботегавира у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита С ограничены. У пациентов с коинфекцией ВИЧ и вирусом гепатита С рекомендуется проводить мониторинг функции печени.

Длительное действие каботегавира

Остаточная концентрация каботегавира может сохраняться в системном кровотоке у пациента в течение длительного времени (до 12 месяцев или дольше), поэтому при отмене препарата Каботегавир необходимо учитывать его пролонгированное действие (см. разделы 4.5, 4.6 и 4.9).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Одновременное применение препарата Каботегавир и рифабутин не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих каботегавир или любую другую АРТ, 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 в ответ на активацию возбудителей 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. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах, и такие заболевания могут возникать через много месяцев после начала терапии.

Сопутствующая терапия рилпивирином

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Каботегавир показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с

рилпивирином, поэтому для получения сведений о лекарственных взаимодействиях, связанных с рилпивирином, следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению рилпивирина.

Влияние каботегавира на фармакокинетику других препаратов

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

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

Препарат Каботегавир и рилпивирин для инъекций предназначены для применения в качестве полноценного режима лечения инфекции ВИЧ-1 и не должны применяться одновременно с другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции. Следующая информация о лекарственных взаимодействиях с другими антиретровирусными лекарственными препаратами предоставляется на случай ситуации, когда терапия препаратом Каботегавир и рилпивирином в виде инъекций прекращена и возникла необходимость начала альтернативной противовирусной терапии (см. раздел 4.4). Исходя из профиля лекарственных взаимодействий, полученного в клинических исследованиях и исследованиях *in vitro*, не предполагается влияние каботегавира на концентрацию других антиретровирусных препаратов, включая ингибиторы протеазы (ИП), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), ННИОТ, ИнИ, ингибиторы слияния и ибализумаб.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику каботегавира

Каботегавир преимущественно метаболизируется под воздействием уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (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 5 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 ингибитора UGT1A1 может быть несколько более выраженным, однако, учитывая резерв безопасности каботегавира, не ожидается, что это увеличение будет клинически значимым. Поэтому коррекция дозы препарата Каботегавир в присутствии ингибиторов UGT1A1 (например, атазанавира, эрлотиниба, сорафениба) не рекомендуется.

Каботегавир является субстратом Р-гликопротеина (Р-gp) и белка резистентности к раку 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.

Исследования лекарственных взаимодействий с применением каботегавира для инъекций не проводились. Данные по лекарственным взаимодействиям, приведенные в таблице 5, получены в исследованиях с применением каботегавира в виде таблеток.

Таблица 5. Взаимодействие с лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям	Взаимодействие Изменение среднего геометрического значения (%)	Рекомендации относительно одновременного применения препаратов
<i>Противовирусные препараты для лечения инфекции ВИЧ-1</i>		
ННИОТ: – Этравирин	Кабогравир ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Этравирин не вызывал значительного изменения концентрации кабогравира в плазме крови. Коррекция дозы препарата Кабогравир не требуется.
ННИОТ: – Рилпивирин	Кабогравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Рилпивирин ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Рилпивирин не вызывал значительного изменения концентрации кабогравира в плазме крови. Коррекция дозы препарата Кабогравир при одновременном применении с рилпивирином не требуется.
<i>Противосудорожные препараты</i>		
– Карбамазепин – Окскарбазепин – Фенитоин – Фенобарбитал	Кабогравир ↓	Индукторы метаболизма могут приводить к значительному снижению концентрации кабогравира в плазме крови. Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
<i>Противотуберкулезные препараты</i>		
Рифампицин	Кабогравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Рифампицин значительно снижает концентрацию кабогравира в плазме крови, что может привести к потере терапевтического эффекта. Рекомендации по дозированию при одновременном применении кабогравира и рифампицина не установлены, их одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифапентин	Кабогравир ↓	Рифапентин может приводить к значительному снижению концентрации кабогравира в плазме крови, одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифабутин	Кабогравир ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 26 %	Рифабутин может приводить к снижению концентрации кабогравира в плазме крови, одновременного применения следует избегать.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
– Этинилэстрадиол – Левоноргестрел	Этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 %	Кабогравир не вызывал клинически значимого изменения концентрации этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови. Коррекция дозы

Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям	Взаимодействие Изменение среднего геометрического значения (%)	Рекомендации относительно одновременного применения препаратов
	Левоноргестрел ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _t ↑ 7 %	пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Каботегравир не требуется.

Условные обозначения: ↑ – повышение; ↓ – снижение; ↔ – изменения отсутствуют.

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

Каботегравир выявлялся в системном кровотоке на протяжении до 12 месяцев и более после проведения инъекции (см. раздел 4.4).

Лактация

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, ожидается, что каботегравир будет выделяться в грудное молоко, хотя у человека это не было подтверждено. Каботегравир может обнаруживаться в грудном молоке у человека на протяжении до 12 месяцев и более после последней инъекции каботегравира.

Женщинам, имеющим ВИЧ-инфекцию, рекомендуется не 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 каботегравиром в виде инъекций отмечались 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 явлений препарата Каботегравир.

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 реакции в месте инъекции (до 84 %), головная боль (до 12 %) и пирексия⁵ (10 %).

Наиболее частыми НР, о которых сообщалось в ходе исследования ATLAS-2M с введением препаратов 1 раз в 2 месяца, были реакции в месте инъекции (76 %), головная боль (7 %) и пирексия⁵ (7 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные при применении каботегавира и рилпивирина, перечислены в таблице 6 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 ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 6. Резюме нежелательных реакций¹

Система органов по классификации MedDRA	Частота встречаемости	НР при применении каботегавира с рилпивиринном
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Гиперчувствительность (в том числе ангионевротический отек, крапивница)* ²
<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) ²
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Нечасто	Сонливость Вазовагальные реакции (как реакция на проведение инъекции)
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Часто	Тошнота Рвота Боль в животе ³ Метеоризм Диарея
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Нечасто	Гепатотоксичность
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Часто	Сыпь ⁴
	Очень редко	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз ²
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Часто	Миалгия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Реакции в месте инъекции (боль и дискомфорт, узелок, уплотнение)

Система органов по классификации MedDRA	Частота встречаемости	НР при применении каботегавира с рилпивиринотом (пострегистрационные данные)
		Пирексия ⁵
	Часто	Реакции в месте инъекции (припухлость, эритема, зуд, кровоподтек, гипертермия, гематома) Утомляемость Астения Недомогание
	Нечасто	Реакции в месте инъекции (флегмона, абсцесс, онемение, кровоизлияние, изменение цвета)
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Увеличение массы тела
	Нечасто	Повышение активности трансаминаз Повышение концентрации билирубина в крови

¹ 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.

² Данные НР были выявлены в пострегистрационном периоде. Категория частоты установлена на основании количества пациентов, получавших каботегавир в рандомизированных клинических исследованиях.

³ Боль в животе включает следующую группу предпочтительных терминов MedDRA: боль в животе, боль в верхних отделах живота.

⁴ Сыпь включает следующую группу предпочтительных терминов MedDRA: сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, кореподобная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.

⁵ Пирексия включает следующую группу предпочтительных терминов MedDRA: ощущение жара, повышение температуры тела. Большинство явлений пирексии отмечалось в течение одной недели после инъекции.

* 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 каботегавиром и рилпивиринотом 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

Местные реакции в области инъекции

Менее чем у 1 % пациентов терапия каботегавиром и рилпивиринотом была прекращена в связи с появлением реакций в месте инъекции (РМИ). При введении 1 раз в месяц до 84 % пациентов сообщали о развитии РМИ (6 815 случаев на 30 393 инъекции). При введении 1 раз в 2 месяца 76 % пациентов сообщали о развитии РМИ (2 507 случаев на 8 470 инъекций).

Реакции, как правило, были легкой степени тяжести (1 степень, 70–75 % пациентов) или средней степени тяжести (2 степень, 27–36 % пациентов). У 3–4 % пациентов возникали РМИ тяжелой степени (3 степень). Медиана общей продолжительности явлений РМИ составляла 3 суток. Доля пациентов, у которых отмечались РМИ, со временем уменьшалась.

Увеличение массы тела

На 48-й неделе в исследованиях FLAIR и ATLAS у пациентов, получавших каботегравир с рилпивиринном, медиана увеличения массы тела составляла 1,5 кг; у пациентов в группе текущей антиретровирусной терапии (тАРТ) – 1,0 кг (по результатам анализа объединенных данных). В каждом из исследований FLAIR и ATLAS в группах, получавших терапию каботегравиром и рилпивиринном, 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 рилпивиринном 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 рилпивиринном, было отмечено незначительное и непрогрессирующее увеличение концентрации общего билирубина (в отсутствие клинической 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 рилпивиринном, 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 рилпивиринном наблюдалось повышение активности липаз; повышение активности липаз 3 и 4 степени происходило с более высокой частотой у пациентов, получавших каботегравир с рилпивиринном, по сравнению с пациентами, которые продолжали получать тАРТ. Данные явления, как правило, протекали бессимптомно и не приводили к прекращению применения каботегравира с рилпивиринном. В исследовании ATLAS-2М сообщалось об одном случае панкреатита с летальным исходом, который сопровождался повышением активности липаз 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

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

К настоящему времени случаев передозировки каботегравиром не выявлено.

Лечение

Специфическое лечение передозировки каботегравиром 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. При лечении передозировки каботегравиром для инъекций следует учитывать длительное действие препарата после инъекции.

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 М и три в группе О), 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 антагонизма к антиретровирусной активности каботегравира (оценку *in vitro* проводили в сочетании с рилпивирином, ламивудином, тенофовиром и эмтрицитабином).

*Резистентность *in vitro**

Выделение из штамма ВИЧ-1 дикого типа и активность в отношении резистентных штаммов.

Во время 112-дневного пассажа штамма ПВ не были обнаружены вирусы с более чем 10-кратным увеличением EC_{50} каботегавира. Следующие мутации интегразы возникали после пассажа ВИЧ-1 дикого типа (с полиморфизмом T124A) в присутствии каботегавира: Q146L (диапазон кратности изменения [КИ] 1,3–4,6), S153Y (диапазон КИ 2,8–8,4) и I162M (КИ = 2,8). Как было отмечено выше, обнаружение T124A представляет собой селекцию уже существующего редкого варианта вируса, не обладающего отличительной чувствительностью к каботегавиру. При проведении пассажа ВИЧ-1 дикого типа NL-432 в присутствии 6,4 нМ каботегавира 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 каботегавиру, 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 каботегавиру соответственно. В то время как мутация N155H не приводила к изменению чувствительности к каботегавиру, 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 каботегавир с рилпивирином (7/591, 1,2 %), и 7 случаев ПтВН в группах текущей антиретровирусной терапии (7/591, 1,2 %). В трех случаях ПтВН в группе каботегавира с рилпивирином в исследовании FLAIR с доступными данными по резистентности имел место подтип A1 вируса. Кроме того, в 2 из 3 случаев ПтВН имела место возникшая во время лечения, связанная с резистентностью к ИнИ замена Q148R, а в 1 из 3 случаев имела место замена G140R с пониженной фенотипической чувствительностью к каботегавиру. Во всех трех случаях ПтВН имела место одна замена, связанная с резистентностью к рилпивирину: K101E, E138E/A/K/T или E138K, в 2 из 3 случаев была продемонстрирована пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивирину. 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 каботегавиру. Во всех 3 случаях ПтВН на момент неудачи имела место одна замена, связанная с резистентностью к рилпивирину (E138A, E138E/K или E138K), и отмечалась пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивирину. В 2 из 3 случаев ПтВН связанные с резистентностью к рилпивирину 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 каботегавиру 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 ПдВН 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 ПдВН 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 рилпивирину, и у 1 пациента имелась мутация G140G/R, связанная с резистентностью к каботегравиру (в дополнение к указанной выше мутации Y188Y/F/H/L, связанной с резистентностью к рилпивирину). 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 в отношении ННИОТ. Во временной точке ПдВН у одного пациента имелись возникшие во время лечения замены K101E+M230L, 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 Q148R+E138E/K либо N155N/H, связанные с резистентностью к ИНИ, 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 варьировала от 1,8 до 4,6 для каботегравира, от 1,0 до 1,4 для долутегравира и от 1,1 до 1,5 для биктегравира.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность каботегравира с рилпивирином была оценена в двух рандомизированных, многоцентровых, открытых исследованиях III фазы по оценке не меньшей эффективности, в параллельных группах, с использованием активного контрольного препарата – 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 (на фоне применения предыдущего режима терапии на основе долутегравира в течение 20 недель)

В исследовании FLAIR 629 инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших АРТ, на протяжении 20 недель получали терапию, включавшую долутегравир – препарат группы ИНИ (комбинацию фиксированных доз долутегравир + абакавир + ламивудин или долутегравир в сочетании с двумя другими 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 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 дополнительных 44 недель. Это исследование было продлено до 96 недель.

Пациенты с вирусологической супрессией (при стабильной предшествующей АРТ на протяжении 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 рилпивирином или на продолжение 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 дополнительных 44 недель. В исследовании ATLAS 50 %, 17 % и 33 % пациентов получали препарат группы ННИОТ, ИП или ИНИ (соответственно) в качестве третьего препарата на исходном уровне до рандомизации, этот процент оставался сопоставимым между группами терапии.

Сводный анализ

По результатам сводного анализа, в начале исследования в группе каботегравира и рилпивирина 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 сопоставимы 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 ИТТ-Е).

В сводном анализе двух базовых исследований терапия каботегравиром и рилпивирином была не менее эффективна, чем тАРТ, применительно к доле 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 рилпивирином и тАРТ (0,2; 95 % доверительный интервал (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 7 и 8.

Таблица 7. 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 исследования/ 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 исследования/ 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.

CAB – кабогравир, RPV – рилпивирин, N – число пациентов в каждой группе терапии.

Таблица 8. 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 Женский	6/429 (1,4) 5/162 (3,1)	9/423 (2,1) 1/168 (0,6)
Расовая принадлежность	Европеоидная раса Негроидная раса / афроамериканцы Монголоидная раса / другое	9/430 (2,1) 2/109 (1,8) 0/52	7/408 (1,7) 3/133 (2,3) 0/48
ИМТ	< 30 кг/м ² ≥ 30 кг/м ²	6/491 (1,2) 5/100 (5,0)	8/488 (1,6) 2/103 (1,9)
Возраст (лет)	< 50 ≥ 50	9/492 (1,8) 2/99 (2,0)	8/466 (1,7) 2/125 (1,6)
Исходная противовирусная терапия при рандомизации	ИП ИНИ ННИОТ	1/51 (2,0) 6/385 (1,6) 4/155 (2,6)	0/54 9/382 (2,4) 1/155 (0,6)

САВ – каботегравир, RPV – рилпивирин.

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 на исходном уровне).

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 каботегравира с рилпивирин (n = 283) и в группе тАРТ (n = 283) составляла 3,2 % и 3,2 % соответственно (скорректированная разница между группой каботегравира с рилпивирин 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 каботегравира с рилпивирин и в группе тАРТ составляла 87 % и 89 % соответственно (скорректированная разница между группой каботегравира с рилпивирин и группой тАРТ [-2,8; 95 % ДИ: -8,2; 2,5]).

Исследование FLAIR – 124-я неделя: применение инъекций 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 долутегравир + абакавир + ламивудин на режим терапии каботегравиром с рилпивирин в расширенной фазе исследования. Пациентам была предоставлена возможность перехода с фазой вводной пероральной терапии или без нее, тем самым составляя 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 терапией и без вводной терапии соответственно. Показатели вирусологической супрессии (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) были сходными между группой с вводной терапией (93,4 %) и группой без вводной терапии (99,1 %).

Режим дозирования 1 раз в 2 месяца

Пациенты с вирусологической супрессией (при стабильной предшествующей АРТ на протяжении не менее 6 месяцев)

Эффективность и безопасность каботегравира в виде инъекций при введении каждые 2 месяца были оценены в одном рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании ШБ

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) на получение терапии каботегравиром и рилпивирин в виде инъекций каждые 2 месяца или ежемесячно. У пациентов, изначально получавших терапию, не содержащую каботегравир и рилпивирин, была проведена вводная пероральная терапия каботегравиром в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивирин в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель.

Пациенты, рандомизированные 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 рилпивирин 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 дополнительных 44 недель.

Пациенты, рандомизированные на терапию каботегравиром в виде инъекций (инъекция в дозе 600 мг в 1-й, 2-й, 4-й месяц и затем каждые 2 месяца) и рилпивирин в виде инъекций (инъекция в дозе 900 мг в 1-й, 2-й, 4-й месяц и затем каждые 2 месяца) 1 раз в 2 месяца, получали данную терапию на протяжении дополнительных 44 недель. До рандомизации 63 %, 13 % и 24 % пациентов получали каботегравир с рилпивирин 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 сопоставимы 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 ITT-E).

В исследовании ATLAS-2M терапия каботегравиром и рилпивирин при введении каждые 2 месяца была не менее эффективна, чем терапия каботегравиром и рилпивирин при ежемесячном введении, применительно к доле 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 рилпивирин 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 9. 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		
Причины:		
Прекращение исследования по причине нежелательного явления или смерти (%)	21 (4,0)	29 (5,5)
Прекращение исследования 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.

N – число пациентов в каждой группе терапии.

Таблица 10. 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	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	от 350 до < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Пол	Мужской	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Женский	5/137 (3,5)	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	3/409 (0,7)	3/425 (0,7)
	≥ 30 кг/м ²	6/113 (5,3)	2/98 (2,0)
Возраст (лет)	< 35	4/137 (2,9)	1/145 (0,7)
	от 35 до < 50	3/242 (1,2)	2/239 (0,8)
	≥ 50	2/143 (1,4)	2/139 (1,4)
Предшествующая терапия каботегравиром и рилпивирин	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

В исследовании ATLAS-2M различие 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 рилпивирин) не было клинически значимым.

Результаты по эффективности на 96-й неделе согласуются с результатами в первичной конечной точке на 48-й неделе. Инъекционное применение каботегравира с рилпивирин 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 каботегавира с рилпивиринном 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 каботегавира с рилпивиринном 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 по эффективности на 152-й неделе согласуются с результатами в первичной конечной точке на 48-й неделе и 96-й неделе. Инъекционное применение каботегавира с рилпивиринном при введении 1 раз в 2 месяца продемонстрировало не меньшую эффективность, чем при введении 1 раз в месяц. В анализе популяции назначенного лечения (ИТТ) доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 152-й неделе при введении каботегавира с рилпивиринном 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 рилпивиринном 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 11).

Таблица 11. Вирусологические результаты относительно наличия ключевых исходных факторов: мутации резистентности к рилпивирину, ВИЧ подтипа A6/A1^a и ИМТ ≥ 30 кг/м²

Исходные факторы (количество)	Вирусологический успех (%) ^b	Подтвержденная вирусологическая неудача (%) ^c
----------------------------------	--	---

0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ^d
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ^e
Всего (95 % ДИ)	1231/1431 (86,0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1431 (1,6) ^f (1,0 %, 2,4 %)

a. Классификация подтипа ВИЧ-1 A1 или A6 на основе панели Национальной библиотеки Лос-Аламоса из базы данных последовательностей ВИЧ (июнь 2020 г.).

b. На основании алгоритма одномоментного анализа FDA при РНК < 50 копий/мл в исследовании ATLAS (48 неделя), FLAIR (124 неделя) и ATLAS-2M (152 неделя).

c. Определяется как два последовательных измерения РНК ВИЧ ≥ 200 копий/мл.

d. Положительная прогностическая значимость (PPV) < 2 %; отрицательная прогностическая значимость (NPV) 98,5 %; чувствительность 34,8 %; специфичность 71,9 %.

e. PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; чувствительность 47,8 %; специфичность 96,7 %.

f. 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 с применением другой АРТ, отличной 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 ННИОТ как часть АППТ (включая рилпивирин в 11 из 12 случаев) и 62 % получали 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 или высокой. У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших участие в исследованиях III фазы, межсубъектный коэффициент вариации (CVb%) для C_t составлял от 39 до 48 %. Более высокая межсубъектная вариабельность показателей, составлявшая от 41 до 89 %, отмечалась при введении однократной дозы каботегавира в виде инъекций.

Таблица 12. Фармакокинетические параметры после приема каботегавиравнутри 1 раз в сутки, начальной внутримышечной инъекции и последующих (1 раз в месяц и 1 раз в 2 месяца) внутримышечных инъекций

Фаза терапии	Режим дозирования	Среднее геометрическое (5 %, 95 %) ^a		
		AUC _(0-τ) (мкг·ч/мл)	C _{max} (мкг/мл)	C _τ (мкг/мл)
Вводная пероральная терапия ^b	30 мг 1 раз в сутки	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)
Начальная инъекция ^c	600 мг внутримышечно Начальная доза	1591 (714; 3245)	8,0 (5,3; 11,9)	1,5 (0,65; 2,9)
Инъекция 1 раз в месяц ^d	400 мг внутримышечно 1 раз в месяц	2415 (1494; 3645)	4,2 (2,5; 6,5)	2,8 (1,7; 4,6)
Инъекция 1 раз в 2 месяца ^d	600 мг внутримышечно 1 раз в 2 месяца	3764 (2431; 5857)	4,0 (2,3; 6,8)	1,6 (0,8; 3,0)

^a Значения фармакокинетических (ФК) параметров основаны на индивидуальных ретроспективных оценках популяционных ФК моделей для пациентов в исследованиях FLAIR и ATLAS для режима дозирования 1 раз в месяц и в исследовании ATLAS-2M для режима дозирования 1 раз в 2 месяца.

^b Значения ФК параметров для вводной пероральной терапии отражают равновесное состояние.

^c Начальные значения C_{max} для инъекций в основном отражают пероральную дозу, поскольку начальная инъекция была введена в тот же день, когда была принята последняя пероральная доза; однако значения AUC_(0-τ) и C_τ отражают начальную инъекцию. При проведении инъекций без вводной пероральной терапии (n = 110) наблюдаемое среднее геометрическое значение (5 %, 95 %) C_{max} каботегавирав (1 неделя после начальной инъекции) составляла 1,89 мкг/мл (0,438; 5,69) и C_τ каботегавирав составляла 1,43 мкг/мл (0,403; 3,90).

^d Значения ФК параметров для инъекций 1 раз в месяц и 1 раз в 2 месяца отражают данные 48-й недели.

τ – интервал дозирования: 24 ч для приема внутрь; 1 месяц для режима дозирования 1 раз в месяц и 2 месяца для режима дозирования 1 раз в 2 месяца в случае инъекционного применения.

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

C_τ – концентрация в конце интервала дозирования.

Абсорбция

Фармакокинетика каботегавирав в виде инъекций характеризуется замедленной абсорбцией (кинетика по типу «флип-флоп»): каботегавирав медленно всасывается из ягодичной мышцы в системный кровоток, что приводит к устойчивой концентрации препарата в плазме крови. После внутримышечного введения однократной дозы каботегавирав определяется в плазме крови уже в первый день, и далее его концентрация в плазме крови постепенно увеличивается, пока не достигнет своего максимального значения (медиана T_{max} составляет 7 суток). После однократной инъекции каботегавирав обнаруживали в плазме крови на протяжении до 52 недель или дольше.

Фармакокинетическое равновесное состояние достигается к 44-й неделе.

Экспозиция каботегравира в плазме крови увеличивается пропорционально или в незначительной степени субпропорционально дозе после однократных и многократных внутримышечных инъекций препарата в дозах от 100 до 800 мг.

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 цервикальной и вагинальной тканях и в плазме крови составляла от 0,16 до 0,28, а 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 рилпивири 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 15/16 (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 12/18 (66,7 %) пациентов.

In vitro каботегравир не является субстратом полипептида-переносчика органических анионов (OATP) 1B1, OATP2B1, OATP1B3 или переносчика органических катионов 1 (OCT1).

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 каботегравира 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).

Каботегравир 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 кажущийся период полувыведения каботегравира в конечной фазе ограничен скоростью всасывания и по оценкам составляет от 5,6 до 11,5 недель после однократного внутримышечного введения. Значительно более длительный кажущийся период полувыведения по сравнению с приемом внутрь отражает всасывание из места инъекции в системный кровоток. Кажущийся клиренс (CL/F) составлял 0,151 л/ч.

Линейность/нелинейность

Экспозиция каботегравира в плазме крови увеличивается пропорционально или в незначительной степени субпропорционально дозе после однократного и многократного внутримышечного введения доз в диапазоне от 100 до 800 мг.

Полиморфизм

В метаанализе исследований с участием здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов у ВИЧ-инфицированных пациентов с генотипами UGT1A1, при которых отмечается слабый метаболизм каботегравира, было выявлено в среднем 1,2-кратное увеличение равновесных значений AUC, C_{max} и C_t каботегравира после применения в виде инъекций по сравнению с пациентами 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 каботегравира.

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

Почечная недостаточность

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин, не на диализе) и соответствующими здоровыми добровольцами. У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени (не находящихся на диализе) коррекция дозы не требуется. У пациентов, находящихся на диализе, применение каботегравира 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 классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по классификации 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

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/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 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 не наблюдалось. У крыс при введении препарата в дозе 1000 мг/кг/сутки было отмечено изменение 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 в отношении 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

Маннитол
Полисорбат 20
Макрогол-3350
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами (в том числе с рилпивирином).

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

2 года.

После первого вскрытия

После набора суспензии в шприц следует провести инъекцию как можно скорее, однако допускается хранение препарата в шприце при комнатной температуре до 2 часов. По прошествии 2 часов препарат, шприц и иглу необходимо утилизировать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света. Не замораживать.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

Каботегравир, 400 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

По 2 мл суспензии во флакон из бесцветного прозрачного стекла 1-го гидролитического класса, укупоренный резиновой бромбутиловой пробкой и обжатым колпачком алюминиевым или комбинированным.

Стекланный флакон бесцветный на момент заполнения суспензией и приобретает коричневый оттенок после стерилизации гамма-излучением.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с контролем первого вскрытия или без него. Допускается нанесение на пачку голографического защитного стикера. Дополнительно может быть использован вкладыш/вставка из картона для упаковки флакона в пачку.

Каботегравир, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

По 3 мл суспензии во флакон из бесцветного прозрачного стекла 1-го гидролитического класса, укупоренный резиновой бромбутиловой пробкой и обжатым колпачком алюминиевым или комбинированным.

Стекланный флакон бесцветный на момент заполнения суспензией и приобретает коричневый оттенок после стерилизации гамма-излучением.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с контролем первого вскрытия или без него. Допускается нанесение на пачку голографического защитного стикера. Дополнительно может быть использован вкладыш/вставка из картона для упаковки флакона в пачку.

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.

Инструкция по подготовке и введению препарата

1. Проверка препарата

- Возьмите упаковку препарата, извлеките флакон из картонной пачки.
- Убедитесь, что срок годности препарата не истек. **Не используйте препарат после истечения срока годности!**
- Незамедлительно осмотрите флакон с препаратом. Не используйте препарат при наличии во флаконе инородных частиц.
- Если препарат хранился в холодильнике, поставьте флакон на плоскую горизонтальную поверхность и оставьте как минимум на 15 минут, чтобы позволить ему нагреться до комнатной температуры перед проведением инъекции.

2. Подготовка препарата

- Крепко удерживая флакон в руке, энергично встряхивайте его не менее 10 секунд.

Альтернативно, можно поместить флакон в вортекс-миксер и встряхивать в вертикальном положении около 10 секунд.

- Переверните флакон донышком вверх и осмотрите препарат на предмет ресуспендирования. Суспензия должна быть однородной. Если суспензия неоднородная или наблюдается осадок, снова встряхните флакон. Допускается присутствие мелких пузырьков воздуха.
- Снимите отрывную крышку с флакона.
- Протрите резиновую пробку спиртовой салфеткой.

После протирания резиновой пробки не прикасайтесь к ней руками и не допускайте ее контакта с какой-либо поверхностью.

3. Подготовка шприца и иглы для набора препарата

- Возьмите подходящую иглу для аспирации и шприц вместимостью 5 мл.
- Плотно присоедините иглу к шприцу.
- Снимите колпачок с иглы.
- Наберите в шприц около 1 мл воздуха. Это облегчит набор препарата в шприц.

4. Набор дозы препарата

- Поставьте флакон с препаратом на плоскую горизонтальную поверхность.
- Проколите иглой пробку флакона и введите иглу во флакон.
- Нажмите на поршень шприца до упора, чтобы выпустить весь воздух из шприца во флакон.
- Переверните флакон донышком вверх и медленно потяните поршень, чтобы набрать в шприц как можно больше суспензии. Объем набранной суспензии может превышать необходимую дозу.
- Извлеките иглу из пробки флакона.

Примечание. Убедитесь, что суспензия каботегавира выглядит однородной и имеет цвет от белого до светло-розового.

5. Выбор иглы для введения препарата

- Выберите иглу для внутримышечной инъекции.

В зависимости от телосложения пациента для введения могут быть использованы иглы различной длины и/или калибра.

Рекомендуемый размер иглы для каботегавира: 38 мм или 40 мм, 23-го калибра.

Для пациентов с высоким ИМТ может потребоваться более длинная игла. Например, если ИМТ пациента составляет больше 30, рекомендуется использовать иглу длиной 50 мм или более.

В зависимости от телосложения пациента для каботегавира допускается использование игл от 21-го до 25-го калибра.

6. Подготовка иглы для введения препарата

- Отсоедините иглу для набора препарата от шприца и утилизируйте надлежащим образом.

Примечание. После отсоединения иглы держите шприц вертикально, конусом вверх, чтобы избежать вытекания препарата.

- Снимите упаковку с иглы для внутримышечной инъекции до половины иглы.
- Плотно присоедините иглу к шприцу.
- Снимите упаковку с иглы полностью.

После извлечения из флакона следует произвести введение суспензии в максимально короткое время, чтобы избежать оседания суспензии внутри шприца. Допустимый интервал между подготовкой и введением препарата составляет не более 2 часов. По истечении 2 часов шприц с препаратом и иглу необходимо утилизировать.

7. Определение места введения

Препараты необходимо вводить в ягодичную мышцу.

Допустимы следующие области введения:

- Вентро-ягодичная область (рекомендуемая)
- Дорсо-ягодичная область (верхний наружный квадрант)

Примечание. Только для введения в ягодичную мышцу. **Не вводить внутривенно!**

- Пациент находится в положении лежа или полулежа на спине, лежа на боку или на животе.
- Поместите основание ладони на большой вертел бедренной кости пациента (левую руку на правое бедро, либо правую руку на левое бедро). Указательный палец при этом лежит на верхней передней подвздошной кости или направлен в ее сторону. Отведите средний палец от указательного так, чтобы они образовали букву «V» или треугольник. Место инъекции находится внутри треугольника, образованного между указательным и средним пальцами и гребнем подвздошной кости.
- По возможности места инъекций должны находиться на расстоянии не менее 2 см друг от друга и от мест проявления кожных реакций.

8. Подготовка шприца к введению

- Снимите колпачок с иглы для внутримышечной инъекции.
- Удерживая шприц вертикально, иглой вверх, постучите по шприцу пальцем и аккуратно надавите на поршень, чтобы удалить пузырьки воздуха из шприца. Продолжая надавливать на поршень до отметки 2 мл или 3 мл (в зависимости от дозы), удалите излишек суспензии, чтобы ввести правильное количество препарата.

9. Подготовка места введения

Для предотвращения повреждения мышцы или вытекания препарата из места инъекции во время или сразу после инъекции, следует использовать Z-методику введения препарата.

- **Обработайте место инъекции спиртовой салфеткой** и дождитесь высыхания кожи.
- Положив руку на бедро пациента, оттяните кожу в месте инъекции вниз или в сторону примерно на 2,5 см.
- Сохраните данное положение на все время проведения инъекции.

Следует обратить внимание, что, если в предполагаемом месте введения была ранее проставлена отметка, при применении Z-методики она сместится с первоначальной позиции, поэтому необходимо будет мысленно представить изначально предполагаемое место введения.

10. Введение препарата

- Введите иглу плавным, но твердым движением под углом 90 градусов на всю ее длину или достаточно глубоко, чтобы достигнуть мышцы.
- Перед введением препарата медленно и аккуратно потяните назад поршень, чтобы убедиться, что в шприце нет крови.

Если в шприц попала кровь, шприц с препаратом и иглу необходимо утилизировать. В этом случае необходимо заново подготовить шприц с препаратом и иглу и ввести препарат не менее чем в 2 см от места неудачной инъекции.

- Продолжая удерживать кожу растянутой, медленно и равномерно надавливайте на поршень шприца до упора.
- Убедитесь, что шприц пуст. Выждите несколько секунд, прежде чем извлекать иглу.
- Извлеките иглу и незамедлительно освободите растянутую кожу.

11. Обработка места введения

- В месте инъекции может наблюдаться небольшое количество крови или жидкости. Надавите на место инъекции, используя сухую марлевую салфетку, до прекращения кровотечения.
- В случае кровотечения в месте инъекции может быть наложена небольшая повязка.

Не массируйте место введения!

Несколько минут после инъекции пациенту следует оставаться неподвижным, особенно если это первая инъекция или есть опасность потери сознания.

12. Утилизация

- Утилизируйте использованные иглы, шприцы, флаконы и прочие материалы надлежащим образом.

Повторите все перечисленные выше этапы для введения 2-го препарата.

Если рилпивириин не был введен первым, проведите подготовку и введение препарата рилпивирина, используя вышеописанную методику, а также руководство по введению препарата согласно листку-вкладышу (инструкции по медицинскому применению) рилпивирина.

Второй препарат следует вводить в другую среднюю ягодичную мышцу или не менее чем в 2 см от места предыдущей инъекции.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Круглосуточный телефон горячей линии фармаконадзора: 8-800-777-86-04 (бесплатно)

Электронная почта: reception@promomed.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

12. УСТАНОВЛЕНИЕ ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫХ МЕР

Препарат зарегистрирован с установлением дополнительных требований. Ожидается представление дополнительных данных в течение 1 года. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата Каботегравир 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.