

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

АРДОЛЕГРО, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: долутегравир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50,0 мг долутегравира (в виде долутегравира натрия).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-желтого с коричневатым оттенком цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат АРДОЛЕГРО показан к применению у взрослых и детей с 6 лет и с массой тела 20 кг и более для лечения инфекции ВИЧ-1 в составе комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования*Взрослые*Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ингибиторам интегразы

Рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки.

При одновременном применении с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром рекомендуемая доза долутегравира для данной категории пациентов составляет 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел 4.5).

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

Рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки. Решение о применении долутегравира у таких пациентов должно приниматься с учетом профиля лекарственной резистентности к ингибиторам интегразы.

У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром (см. раздел 4.5).

Пропуск приема препарата

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении долутегравира у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Тем не менее, отсутствуют данные, свидетельствующие о необходимости коррекции дозы для данной группы пациентов (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) <30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется. Доступны ограниченные данные по применению долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различий в фармакокинетике в данной популяции не ожидается (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд–Пью) коррекция дозы не требуется. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд–Пью), поэтому у таких пациентов долутеграбир следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Дети

Дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 20 кг и более

Для пациентов в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 20 кг и более, в отсутствие резистентности к ингибиторам интегразы, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки.

Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей с резистентностью к ингибиторам интегразы.

Дети в возрасте от 6 до 12 лет и с массой тела 20 кг и более

Для пациентов в возрасте от 6 до 12 лет и с массой тела 20 кг и более, в отсутствие резистентности к ингибиторам интегразы, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки.

Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира для применения у детей с резистентностью к ингибиторам интегразы.

Дети в возрасте до 6 лет и/или с массой тела менее 20 кг

Безопасность и эффективность препарата АРДОЛЕГРО у детей в возрасте от 0 до 6 лет и/или с массой тела менее 20 кг на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Долутеграбир можно принимать независимо от приема пищи.

Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы рекомендуется принимать долутеграви́р вместе с пищей для увеличения экспозиции (особенно пациентам с мутацией Q148) (см. раздел 5.2).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к долутегравиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с лекарственными препаратами с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами белка-переносчика органических катионов 2 (ОСТ2), в частности дофетилидом, пилсикаинидом или фампридином (также известен как дальфампридин; см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

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

Синдром восстановления иммунитета

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

В начале терапии долутеграви́ром у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С наблюдалось повышение уровня биохимических маркеров функции печени, что соответствовало синдрому восстановления иммунитета. Рекомендуется наблюдение за уровнем биохимических маркеров функции печени у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С. Необходим особенно тщательный контроль в

начале или во время проведения эффективной терапии гепатита В (согласно действующим руководствам) при назначении терапии долутегравиром у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В (см. раздел 4.8).

Оппортунистические инфекции

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

Передача ВИЧ-инфекции

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует избегать факторов, которые приводят к снижению экспозиции долутегравира, в том числе совместного применения с лекарственными препаратами, которые снижают экспозицию долутегравира (например, магний- и алюминийсодержащие антациды, препараты железа и кальция, поливитамины и средства для индукции, этравирин (без усиленных ингибиторов протеазы), типранавир/ритонавир, рифампицин, зверобой продырявленный и некоторые противосудорожные лекарственные препараты) (см. раздел 4.5).

Долутегравир повышает концентрацию метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении одновременного применения долутегравира с метформином для поддержания контроля гликемии (см. раздел 4.5). Метформин выводится почками, поэтому важно контролировать функцию почек при совместном применении с долутегравиром. Данная комбинация может повышать риск развития лактоацидоза у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (стадия 3а, КК 45–59 мл/мин), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении у таких пациентов. Следует тщательно рассмотреть возможность снижения дозы метформина.

Двухкомпонентная терапия

Рилпивирин и долутегравир

Двухкомпонентная терапия рилпивирин в дозе 25 мг один раз в сутки и долутегравиром в дозе 50 мг один раз в сутки изучалась в двух рандомизированных открытых исследованиях SWORD 1 и SWORD 2. Этот режим может применяться для лечения инфекции ВИЧ-1 у пациентов с вирусологической супрессией (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к любому из компонентов КАРТ.

Ламивудин и долутегравир

Двухкомпонентная терапия долутегравиром в дозе 50 мг один раз в сутки и ламивудином в дозе 300 мг один раз в сутки изучалась в двух крупных рандомизированных слепых исследованиях GEMINI 1 и GEMINI 2. Этот режим может применяться для лечения

инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину.

Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение

При принятии решения о применении долутегравира при наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует учитывать, что активность долутегравира значительно снижена в отношении вирусных штаммов, несущих вторичные мутации Q148 + ≥ 2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (см. раздел 5.1). До какой степени долутегравир проявляет активность при резистентности к ингибиторам интегразы, остается неясным (см. раздел 5.2).

Остеонекроз

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

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть в какой-то степени связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов с проводимой терапией, однако нет веских доказательств относительно связи увеличения массы тела с какой-либо конкретной терапией. Контроль концентрации липидов и глюкозы крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние долутегравира на фармакокинетику других лекарственных средств

In vitro долутегравир демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или незначительное ингибирование (50% ингибирующая концентрация (ИК₅₀) >50 мкМ) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ) 1A1 или УДФ-ГТ2B7 либо переносчиков Р-гликопротеина (P-gp), белка резистентности рака молочной железы (BCRP), белка-переносчика желчных кислот (BSEP), белков-переносчиков органических анионов (OATP1B1, OATP1B3), белка-переносчика органических катионов (OCT1), белков множественной лекарственной резистентности (MRP2, MRP4). *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долутегравир не оказывал влияния на мидазолам – показатель активности CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных средств, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или протеазы, абакавир, зидовудин, маравирок, опиоидные анальгетики, антидепрессанты,

статины, азольные фунгициды, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

В исследованиях взаимодействия с другими лекарственными средствами долутегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовир, ритонавир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, даклатасвир и пероральные контрацептивы, содержащие норгестимат и этинилэстрадиол.

In vitro долутегравир ингибировал активность почечного OCT2 ($IC_{50} = 1,93$ мкМ), белков-переносчиков, осуществляющих выведение различных лекарственных веществ и токсинов, MATE1 ($IC_{50} = 6,34$ мкМ) и MATE2-K ($IC_{50} = 24,8$ мкМ). С учетом экспозиции долутегравира *in vivo* маловероятно его влияние *in vivo* на транспорт субстратов MATE2-K. *In vivo* долутегравир может повышать концентрацию в плазме крови лекарственных средств, выведение которых зависит от OCT2 или MATE1 (например, дофетилида, пилсикаинида, фампридина (также известного как дальфампридин) или метформина) (см. табл. 1).

In vitro долутегравир ингибировал активность базолатеральных белков-переносчиков в почках: OAT1 ($IC_{50} = 2,12$ мкМ) и OAT3 ($IC_{50} = 1,97$ мкМ). Однако долутегравир не оказывал выраженного влияния *in vivo* на фармакокинетику субстратов OAT тенофовира и парааминогиппурата. Таким образом, долутегравир обладает незначительной способностью к взаимодействию с лекарственными средствами за счет ингибирования OAT.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику долутегравира

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

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

In vitro долутегравир не является субстратом OATP1B1, OATP1B3 или OCT1, поэтому не ожидается, что препараты, модулирующие исключительно активность этих переносчиков, будут влиять на концентрацию долутегравира в плазме крови.

Эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин и типранавир в сочетании с ритонавиром приводили к значительному снижению концентрации долутегравира в плазме крови, поэтому в данных случаях необходима коррекция дозы долутегравира до 50 мг 2 раза в сутки. Действие этравирина уменьшалось при одновременном применении ингибиторов СYP3A4 лопинавира/ритонавира и дарунавира/ритонавира; аналогичный эффект ожидается при одновременном применении атазанавира/ритонавира. Таким образом, при одновременном применении долутегравира с этравирином и либо лопинавиром/ритонавиром, либо дарунавиром/ритонавиром, либо атазанавиром/ритонавиром коррекция дозы долутегравира не требуется. Другой индуктор – фосампренавир – в сочетании с ритонавиром приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови, однако коррекция дозы долутегравира при этом не требуется (см. табл. 1). Исследование лекарственного взаимодействия с ингибитором УДФ-ГТ1А1 атазанавиром не показало клинически значимого повышения концентрации долутегравира в плазме крови. Тенофовир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, преднизон, рифабутин, даклатасвир и омепразол не оказывали влияния либо оказывали минимальное влияние на фармакокинетику долутегравира,

поэтому при одновременном применении с данными лекарственными средствами коррекция дозы долутегравира не требуется.

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

Таблица 1. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1		
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиления ингибиторами протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Этравирин ↔	Этравирин без усиления ингибиторами протеазы приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки при совместном применении с этравирином без усиления ингибиторами протеазы. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы не следует принимать долутегравир с этравирином без одновременного применения атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира
Этравирин + лопинавир/ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Лопинавир/ритонавир и этравирин не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется
Этравирин + дарунавир/ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Дарунавир/ритонавир и этравирин не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется
Эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Эфавиренз ↔	Эфавиренз приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с эфавирензом рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
		ингибиторам интегразы следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую эфавиренз
Невирапин	Долутеграви́р ↓	Одновременное применение с невирапином не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутегравира в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние невирапина на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно либо менее выражено, чем влияние эфавиренза. При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую невирапин
Рилпиви́рин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Рилпиви́рин ↔	Коррекция дозы не требуется
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Тенофовир	Долутеграви́р ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Тенофови́р ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 9% C _t ↑ 19%	Тенофовир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазана́вир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Атазана́вир ↔	Атазана́вир приводил к повышению концентрации долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется
Атазана́вир/рито́навир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121%	Атазана́вир/рито́навир приводил к повышению концентрации долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
	Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	
Типранавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% Типранавир ↔ Ритонавир ↔	Типранавир/ритонавир приводил к снижению концентрации долутегравира. При одновременном применении с типранавиром/ритонавиром рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую типранавир/ритонавир
Фосампренавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% Фосампренавир ↔ Ритонавир ↔	Фосампренавир/ритонавир приводил к снижению концентрации долутегравира, однако, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности долутегравира в исследованиях III фазы. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов, ранее не получавших ингибиторы интегразы. По возможности у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую фосампренавир/ритонавир
Нелфинавир	Долутеграви́р ↔	Данное взаимодействие не было изучено. Несмотря на то что нелфинавир является ингибитором CYP3A4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов, повышение концентрации долутегравира не ожидается. Коррекция дозы не требуется
Лопинавир/ритонавир	Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _t ↓ 6% Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Лопинавир/ритонавир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется
Дарунавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 22%	Дарунавир/ритонавир не оказывал клинически значимого

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
	$C_{\max}$ ↓ 11% C_t ↓ 38%	влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется
Другие противовирусные лекарственные средства		
Телапревир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 25% $C_{\max}$ ↑ 19% C_t ↑ 37% Телапревир ↔ (исторический контроль) (ингибирование фермента СУР3А)	Коррекция дозы не требуется
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7% $C_{\max}$ ↑ 5% C_t ↑ 8%	Коррекция дозы не требуется
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% $C_{\max}$ ↑ 29% C_t ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Долутегравир не оказывал влияния на концентрацию даклатасвира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется
Другие лекарственные средства		
<i>Противоаритмические средства</i>		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑	Одновременное применение с долутегравиrom не изучалось, однако может привести к повышению концентрации дофетилида или пилсикаинида в плазме крови посредством OCT2. Одновременное применение дофетилида или пилсикаинида с долутегравиrom противопоказано в связи с возможностью развития угрожающей жизни токсичности под воздействием высокой концентрации дофетилида или пилсикаинида
<i>Средства для лечения рассеянного склероза</i>		
Фампридин (также известен как дальфампридин)	Фампридин ↑	Одновременное применение с долутегравиrom не изучалось, однако может привести к развитию судорог вследствие

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
		повышения концентрации фампридина в плазме крови посредством ингибирования ОСТ2. Одновременное применение фампридина с долутегавиром противопоказано
<i>Противосудорожные средства</i>		
Карбамазепин	Долутегавир ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Карбамазепин приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с карбамазепином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует применять альтернативную терапию, не включающую карбамазепин
Окскарбазепин	Долутегавир ↓	Взаимодействие не изучалось. Несмотря на то что окскарбазепин является индуктором CYP3A4, на основании данных, полученных для других индукторов, клинически значимое снижение концентрации долутегравира не ожидается. Коррекция дозы не требуется
Фенитоин Фенобарбитал	Долутегавир ↓	Одновременное применение с данными индукторами метаболизма не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутегравира в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние этих индукторов метаболизма на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно с влиянием карбамазепина. При одновременном применении с данными индукторами метаболизма рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую данные индукторы метаболизма
<i>Азоловые противогрибковые средства</i>		
Кетоконазол	Долутегавир ↔	Коррекция дозы не требуется. На

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	(не изучено)	основании данных, полученных для других ингибиторов СYP3A4, выраженное повышение концентрации долутегравира не ожидается
<i>Растительные средства</i>		
Препараты зверобоя продырявленного	Долутегравир ↓	Одновременное применение не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутегравира в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно с влиянием карбамазепина. При одновременном применении рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует применять альтернативную комбинированную терапию
<i>Антацидные средства и пищевые добавки</i>		
Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, Mg, Al)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	Одновременное применение антацидов, содержащих поливалентные катионы, приводило к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидных препаратов, содержащих поливалентные катионы
Препараты кальция	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39%	Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме с пищей долутегравир можно принимать одновременно с препаратами кальция
Препараты железа	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме с пищей долутегравир можно принимать одновременно с препаратами железа
Поливитаминные препараты	Долутегравир ↓	Рекомендуется принимать

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
	AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (комплексное связывание с поливалентными ионами)	долутегавир за 2 часа до или через 6 часов после приема поливитаминных препаратов
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутегавир ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Коррекция дозы не требуется
<i>Противодиабетические средства</i>		
Метформин	Метформин ↑ При совместном применении с долутегавиром 50 мг один раз в сутки: Метформин AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% При совместном применении с долутегавиром 50 мг 2 раза в сутки: Метформин AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	Одновременное применение долутегравира приводило к повышению концентрации метформина в плазме крови. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения долутегравира с метформином для поддержания контроля гликемии
<i>Противомикобактериальные средства</i>		
Рифампицин	Долутегавир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _t ↓ 72%	Рифампицин приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с рифампицином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует применять альтернативную терапию, не включающую рифампицин
Рифабутин	Долутегавир ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _t ↓ 30% (индукция ферментов УДФ-ГТ1А1 и СYP3A)	Коррекция дозы не требуется
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол Норэргестромин	Влияние долутегравира: Этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% C _t ↓ 2%	Долутегавир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию этинилэстрадиола и норэргестромина в плазме крови.

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
	Влияние долутегравира: Норэлгестромин ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 7%	При одновременном применении с долутегавиром коррекция дозы пероральных контрацептивов не требуется
<i>Анальгетики</i>		
Метадон	Влияние долутегравира: Метадон ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	Долутегавир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию метадона в плазме крови. При одновременном применении с долутегавиром коррекция дозы метадона не требуется

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщин детородного возраста необходимо информировать о потенциальном риске развития дефектов нервной трубки на фоне терапии долутегавиром (см. ниже), а также о необходимости использования эффективных средств контрацепции.

В случае если женщина планирует беременность, следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения лечения с помощью долутегравира.

Беременность

Результаты наблюдательного исследования исходов человеческих родов, которое проводилось в Ботсване, свидетельствуют о небольшом увеличении частоты случаев развития дефектов нервной трубки: имели место 7 случаев на 3591 эпизод родоразрешения (0,19%; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,09%; 0,40%) среди женщин, которые на момент зачатия получали схемы терапии, включавшие долутегавир, по сравнению с 21 случаем на 19 361 эпизод родоразрешения (0,11%; 95% ДИ 0,07%; 0,17%) среди женщин, которые на момент зачатия получали схемы терапии, не включавшие долутегавир.

Частота дефектов нервной трубки в общей популяции варьирует в диапазоне 0,5–1 случай на 1000 живорожденных (0,05–0,1%). Большинство дефектов нервной трубки формируется в течение первых 4 недель эмбрионального развития (приблизительно спустя 6 недель после последнего менструального цикла). В случае если во время терапии долутегавиром беременность подтверждена в течение первого триместра, следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения лечения с помощью долутегравира в сравнении с переходом на другую схему антиретровирусной терапии, принимая во внимание срок беременности и критический период времени, в течение которого могут развиваться дефекты нервной трубки.

Проанализированные данные из Реестра случаев терапии антиретровирусными препаратами во время беременности, охватывающие более 600 женщин, которые получали лечение долутегавиром во время беременности, не свидетельствуют о наличии какого-

либо повышенного риска возникновения существенных врожденных пороков развития, однако в настоящее время эти данные являются недостаточными для оценки риска развития дефектов нервной трубки.

В исследованиях токсического воздействия на репродуктивную функцию у животных какие-либо неблагоприятные исходы развития плода, включая дефекты нервной трубки, не выявлены (см. раздел 5.3).

Более 1000 исходов беременности на фоне применения долутегравира во время второго и третьего триместров указывают на отсутствие каких-либо доказательств повышенного риска возникновения фетальной или неонатальной токсичности. Долутеграви́р может применяться во втором и третьем триместрах беременности в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

Долутеграви́р проникает через плаценту у людей. У беременных женщин с ВИЧ медианная концентрация долутеграви́ра в пуповинной крови плода была в 1,3 раза выше по сравнению с периферической концентрацией в плазме крови матери.

Данных о влиянии долутеграви́ра на новорожденных недостаточно.

Лактация

Долутеграви́р выделяется с грудным молоком в небольших количествах (у матерей медиана отношения долутеграви́ра в грудном молоке к плазме составляла 0,033). Данных о влиянии долутеграви́ра на новорожденных/младенцев недостаточно.

ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется ни при каких обстоятельствах не проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Фертильность

Данные о влиянии долутеграви́ра на способность к зачатию как у мужчин, так и у женщин отсутствуют. Исследования на животных свидетельствуют о том, что долутеграви́р не оказывает влияния на фертильность.

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

Пациенты должны быть предупреждены о том, что при проведении терапии долутеграви́ром отмечались случаи головокружения. При рассмотрении способности пациента к вождению либо управлению механизмами необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных явлений долутеграви́ра.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее тяжелой нежелательной реакцией, зарегистрированной у отдельно взятого пациента, являлась реакция гиперчувствительности, включавшая сыпь и тяжелые нарушения со стороны печени (см. раздел 4.4). Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникавшими во время лечения, были тошнота (13%), диарея (18%) и головная боль (13%).

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, связанные или предположительно связанные с применением долутеграви́ра, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и

абсолютной частотой встречаемости (табл. 2). 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 ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 2. Нежелательные реакции

Системно-органный классификация	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакция гиперчувствительности (см. раздел 4.4)
		Синдром восстановления иммунитета (см. раздел 4.4 и ниже «Описание отдельных нежелательных реакций»)
Нарушения метаболизма и питания	Нечасто	Увеличение массы тела
Психические нарушения	Часто	Бессонница
		Необычные сновидения
		Депрессия
		Тревожность
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Суицидальные мысли или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе)
	Очень часто	Головная боль
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Головокружение
	Очень часто	Тошнота
		Диарея
	Часто	Рвота
		Метеоризм
		Боль в верхних отделах живота
		Боль в области живота
		Дискомфорт в области живота
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатит
	Редко	Острая печеночная недостаточность*
		Повышение концентрации билирубина (в сочетании с повышением активности трансаминаз)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
		Зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия
		Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или

Системно-органный классификация	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
		аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК)

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса или аутоиммунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4).

Метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С

В исследованиях III фазы допускалось включение пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С при условии, что исходные значения лабораторных показателей функции печени превышали верхнюю границу нормы не более чем в 5 раз. В целом профиль безопасности у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С был сходным с таковым у пациентов без коинфекции вирусом гепатита В или С, несмотря на то что частота встречаемости отклонений активности АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С во всех группах лечения. Повышение активности печеночных ферментов, соответствующее синдрому восстановления иммунитета, наблюдалось у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С в начале терапии долутеграви́ром, в частности у тех, у кого было отменено лечение гепатита В (см. раздел 4.4).

Дети

Доступные данные о применении у детей в возрасте от 6 до 18 лет указывают на отсутствие

дополнительных типов нежелательных реакций, помимо реакций, которые наблюдались у взрослых.

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
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время данные о передозировке долутегравира ограничены. Ограниченный опыт применения более высоких однократных доз (до 250 мг у здоровых добровольцев) не выявил специфических симптомов или признаков, помимо перечисленных в разделе 4.8.

Лечение

Дальнейшее лечение следует проводить в соответствии с клиническими показаниями или рекомендациями национального токсикологического центра, при его наличии. Специфическое лечение передозировки долутегравира отсутствует. В случае передозировки по необходимости следует проводить поддерживающую терапию пациента с надлежащим наблюдением. В связи с высокой степенью связывания долутегравира с белками плазмы крови маловероятно, что диализ может способствовать значительному выведению его из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы интегразы.
Код АТХ: J05AJ03.

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность в культуре клеток

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

Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами

Не наблюдались антагонистические эффекты *in vitro* между долутегравиrom и другими исследованными антиретровирусными препаратами: ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом, маравироком, адефовиром и ралтегравиrom. Кроме того, рибавирин не оказывал выраженного влияния на активность долутегравира.

Влияние сыворотки крови человека

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

Резистентность

Резистентность in vitro

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

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

Первичные мутации для ралтегравира и элвитегравира (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) по отдельности не оказывают влияние на чувствительность к долутегравиру *in vitro*. При добавлении к этим первичным мутациям вторичных мутаций, развившихся под воздействием ингибиторов интегразы (для ралтегравира и элвитегравира) в ходе экспериментов с сайт-направленными мутантными штаммами, чувствительность к долутегравиру оставалась неизменной (КИ чувствительности <2 по сравнению с вирусом дикого типа), за исключением случая с мутациями Q148, где наблюдалась КИ

чувствительности, равная 5–10 или выше, для комбинаций некоторых вторичных мутаций. Влияние мутаций Q148 (H/R/K) было также подтверждено в экспериментах с сайт-направленными мутантными штаммами с применением пассажей. В серийном пассаже со штаммом NL432, начиная с сайт-направленных мутантных штаммов с заменами N155H или E92Q, не наблюдалось дальнейшего развития резистентности (КИ чувствительности около 1, без изменений). Напротив, начиная с мутантных штаммов с заменой Q148H (КИ чувствительности = 1), наблюдался ряд вторичных мутаций с последующим повышением КИ чувствительности до значений >10.

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

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

Резистентность in vivo

Не было выявлено развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутегравир и два НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III (n=1118, наблюдение в течение 48–96 недель). У ранее не получавших лечение пациентов, принимавших долутегравир + ламивудин в исследованиях GEMINI до 96-й недели (n=716), не наблюдалось развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или класса НИОТ.

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

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

В исследовании VIKING-4 изучалось применение долутегравира (в сочетании с оптимизированной базовой терапией) у пациентов с первичной генотипической резистентностью к ингибиторам интегразы на момент скрининга у 30 пациентов. Наблюдаемые мутации, связанные с проводимой терапией, соответствовали тем, которые наблюдались в исследовании VIKING-3.

В группе пациентов детского возраста, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ингибиторов интегразы, наблюдалась замена в гене интегразы G118R у пяти из 159 пациентов, получавших долутеграви́р в комбинации с фоновой терапией, выбранной исследователем. Из этих пяти пациентов у четырех отмечались следующие дополнительные замены, связанные с применением ингибиторов интегразы: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. Для четырех из пяти участников с появившейся заменой G118R были доступны фенотипические данные. КИ чувствительности к долутеграви́ру (по сравнению с вирусом дикого типа) для этих четырех участников варьировала от 6 до 25.

Влияние на показатели электрокардиограммы

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика долутеграви́ра сходна у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Степень вариабельности параметров фармакокинетики долутеграви́ра колеблется от низкой до умеренной. В исследованиях фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации в группе испытуемых ($CV_b\%$) для AUC и C_{max} варьировал от ≈ 20 до 40%, а C_t – от 30 до 65%. Вариабельность фармакокинетики долутеграви́ра между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Внутрииндивидуальная вариабельность ($CV_w\%$) была ниже, чем вариабельность между участниками.

Абсорбция

Долутеграви́р быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема препарата в форме таблеток составляет 2–3 часа.

В случае приема препарата вместе с пищей повышается степень и снижается скорость всасывания долутеграви́ра. Биодоступность долутеграви́ра зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров AUC_(0–∞) долутеграви́ра повышалась на 33, 41 и 66%, C_{max} повышалась на 46, 52 и 67%, время достижения максимальной концентрации (T_{max}) удлинялось до 3, 4 и 5 часов по сравнению с 2 часами при приеме натощак соответственно. Данное увеличение показателей не считается клинически значимым. Тем не менее, данное увеличение показателей может быть клинически значимым при наличии резистентности к определенным препаратам класса ингибиторов интегразы. Поэтому ВИЧ-инфицированным пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы рекомендуется принимать препарат АРДОЛЕГРО вместе с пищей. Абсолютная биодоступность долутеграви́ра не установлена.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутеграви́р в значительной степени (более 99%) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения долутеграви́ра у ВИЧ-инфицированных пациентов составляет 17–20 л, согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа. Связывание долутеграви́ра с белками плазмы крови не зависит от концентрации. Соотношение общей концентрации радиоактивно меченного препарата в крови и плазме составляло в среднем 0,441–0,535, что указывает на минимальную степень связывания радиоактивно меченного препарата с

клеточными компонентами крови. Фракция несвязанного долутегравира в плазме крови повышается при низкой концентрации сывороточного альбумина (менее 35 г/л), по результатам наблюдения пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

Долутеграви́р проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 ранее не получавших лечение пациентов, получающих стабильную терапию долутеграви́ром и абакави́ром + ламивуди́ном, концентрация долутеграви́ра в СМЖ составила в среднем 18 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного долутеграви́ра в плазме крови и превышает ИК₅₀).

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

Биотрансформация

Долутеграви́р главным образом метаболизируется путем глюкуронирования с участием УДФ-ГТ1А1 и незначительным участием изофермента CYP3A. Долутеграви́р является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, выведение почками в неизменном виде незначительно (<1% дозы). 53% общей дозы при приеме внутрь выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, обусловлено ли это явление, полностью или частично, неполным всасыванием действующего вещества или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который может подвергаться дальнейшему распаду с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 32% общей дозы при приеме внутрь выводится почками в форме эфи́ра глюкурони́да долутеграви́ра (18,9% общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6% общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензильного углерода (3,0% общей дозы).

Элиминация

Конечный период полувыведения долутеграви́ра составляет около 14 часов. Кажущийся общий клиренс при приеме внутрь (CL/F) составляет примерно 1 л/ч у ВИЧ-инфицированных пациентов на основании результатов популяционного фармакокинетического анализа.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

In vitro долутеграви́р демонстрирует отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование (ИК₅₀ >50 мкмоль) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, УДФ-ГТ1А1 или УДФ-ГТ2В7 либо переносчиков P-gr, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутеграви́р не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияние долутеграви́ра на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами основных ферментов или переносчиков.

In vitro долутеграви́р не являлся субстратом OATP1B1, OATP1B3 или OCT1 у человека.

Линейность/нелинейность

Линейность фармакокинетики долутеграви́ра зависит от дозы и лекарственной формы препарата. После приема внутрь таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в целом долутеграви́р проявлял нелинейную фармакокинетику с менее чем пропорциональным дозе

увеличением экспозиции в плазме крови от 2 до 100 мг; однако увеличение экспозиции долутегравира представляется пропорциональным дозе в диапазоне от 25 до 50 мг для таблеток, покрытых пленочной оболочкой. При приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 50 мг 2 раза в сутки экспозиция в течение 24 часов была примерно в 2 раза выше по сравнению с приемом в дозе 50 мг один раз в сутки.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

В рандомизированном исследовании с подбором доз у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, получавших монотерапию долутегравиrom (ING111521), была продемонстрирована быстрая, дозозависимая противовирусная активность со средним снижением количества РНК ВИЧ-1 на $2,5 \log_{10}$ на 11-й день при приеме в дозе 50 мг. Этот противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней после приема последней дозы в группе пациентов, получавшей долутегравиr в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 50 мг.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование с использованием объединенных данных клинических исследований у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы позволяет предположить, что увеличение дозы с 50 мг 2 раза в сутки до 100 мг 2 раза в сутки в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может повысить эффективность долутегравира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы и ограниченными возможностями лечения в связи с прогрессирующей множественной лекарственной резистентностью. Было спрогнозировано увеличение доли пациентов с ответом на терапию (РНК ВИЧ-1 <50 клеток/мл) на 24-й неделе примерно на 4–18% среди пациентов с мутацией Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Хотя эти смоделированные результаты не были подтверждены в клинических исследованиях, применение данной высокой дозы может быть рассмотрено при наличии мутации Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I у пациентов с ограниченными вариантами лечения в связи с прогрессирующей множественной лекарственной резистентностью. Клинические данные по безопасности или эффективности применения долутегравира в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 100 мг 2 раза в сутки отсутствуют. При одновременном применении с атазанавиром существенно повышается экспозиция долутегравира, поэтому в данном случае не следует одновременно применять долутегравиr в указанной высокой дозе, поскольку безопасность получаемой при этом экспозиции долутегравира не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ применения долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира. Данные по фармакокинетике долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

Долутегравиr в незначительной степени выводится почками в неизмененном виде. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетических параметров между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Пациентам с нарушением функции почек коррекция дозы не требуется. Доступные данные о применении долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, ограничены; тем не менее, различия в экспозиции не ожидаются.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

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

Пол

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

Раса

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

Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С

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

Дети

Фармакокинетика долутегравира при приеме один раз в сутки в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток у младенцев, детей и подростков в возрасте от 4 недель до 18 лет, инфицированных ВИЧ-1, была оценена в двух текущих исследованиях (P1093/ING112578 и ODYSSEY/201296). Смоделированные данные об экспозиции долутегравира в плазме крови в равновесном состоянии при приеме дозы в зависимости от массы тела один раз в сутки представлены в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Сводная информация по смоделированным фармакокинетическим (ФК) параметрам долутегравира при приеме дозы в зависимости от массы тела один раз в сутки у детей, инфицированных ВИЧ-1

Диапазон массы тела (кг)	Доза для приема один раз в сутки (мг)	Среднее геометрическое значение ФК-параметров (90% ДИ)		
		C _{max} (мкг/мл)	AUC _{0-24ч} (мкг×ч/мл)	C _{24ч} (нг/мл)
От 20 до <25	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
От 25 до <30	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
От 30 до <35	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	50	4,93 (2,66; 9,08)	54,0 (24,4; 118)	814 (142; 3310)
Цель: среднее геометрическое значение			46 (37–134)	995 (697–2260)

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

Маннитол (E421)

Целлюлоза микрокристаллическая тип 101

Натрия крахмалгликолят (карбоксиметилкрахмал натрия) (тип А)

Повидон K25

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка:

Поливиниловый спирт

Макрогол 3350

Титана диоксид (E171)

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 30 таблеток в банку полимерную (из полиэтилена высокой плотности) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной (из полипропилена) с контролем первого вскрытия.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

150061, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

Электронная почта: info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003985)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 13 декабря 2023 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АРДОЛЕГРО доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://ees.eaeunion.org/>.