

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

Виростатус, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: долутегравир.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 50 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 от светло-желтого до темно-желтого цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки от почти белого до белого цвета.

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

Препарат Виростатус 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 долутегравиром должен проводить врач с опытом лечения ВИЧ-инфекции.

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

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 два 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 два раза в сутки. Решение о применении долутегравира у таких пациентов должно приниматься с учетом профиля лекарственной резистентности к ИИ.

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 или тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] < 30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется. Доступны ограниченные данные по применению долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различий в фармакокинетике в данной популяции не ожидается (см. раздел 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 долутегравир 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 ИИ, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки.

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

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 ИИ, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2.).

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

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

Безопасность и эффективность препарата Виростатус, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 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.

Долутегравир можно принимать независимо от приема пищи.

Пациентам с резистентностью к ИИ рекомендуется принимать долутегравир 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, пилсиканидом или фампридином (также известен как дальфампридин; см. раздел 4.5.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

При применении долутегравира 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 долутегравира 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 долутегравиrom 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 долутегравиrom у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С наблюдалось повышение уровня биохимических маркеров функции печени, что соответствовало синдрому восстановления иммунитета. Рекомендуются 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 долутегравиrom у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В (см. раздел 4.8.).

Оппортунистические инфекции

Пациентов следует проинформировать о том, что долутегравиr или любая другая АРТ 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 АРТ 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 ИИ 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.).

Долутегравиr повышает концентрацию метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении одновременного

применения долутегравира с метформинном 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 [CrCl] 45 – 59 мл/мин), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при применении у таких пациентов. Следует тщательно рассмотреть возможность снижения дозы метформина.

Двухкомпонентная терапия

Рилпивирин и долутегравир

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

Ламивудин и долутегравир

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

Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение

При принятии решения о применении долутегравира при наличии резистентности к препаратам класса ИИ 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 повышенную эффективность при наличии такой резистентности к ИИ, 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 АРТ 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 ($IK_{50} > 50$ мкМ) изоферментов системы цитохрома P450

(CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 или УДФ-ГТ2B7, либо переносчиков Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долутегравир не оказывал влияния на мидазолам – показатель активности CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных средств, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или протеазы, абакавир, зидовудин, маравирик, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, статины, азольные фунгициды, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

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

In vitro долутегравир ингибировал активность почечного белка-переносчика OAT2 (ИК₅₀ = 1,93 мкМ), белка-переносчика, осуществляющего выведение различных лекарственных веществ и токсинов (MATE) 1 (ИК₅₀ = 6,34 мкМ) и MATE2-K (ИК₅₀ = 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 OAT2 или MATE1 (например, дофетилида, пилсикаинида, фампридина [также известен как дальфампридин] или метформина) (см. таблицу 1).

In vitro долутегравир ингибировал активность базолатеральных белков-переносчиков в почках: переносчика органических анионов (OAT) 1 (ИК₅₀ = 2,12 мкМ) и OAT3 (ИК₅₀ = 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 переносчиков OAT.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику долутегравира

Долутегравир выводится главным образом посредством метаболизма УДФ-ГТ1A1. Долутегравир также является субстратом УДФ-ГТ1A3, УДФ-ГТ1A9, CYP3A4, Pgp и BCRP, поэтому лекарственные средства, которые индуцируют активность данных ферментов или переносчиков, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать его терапевтический эффект.

Одновременное применение долутегравира и других лекарственных средств, которые ингибируют УДФ-ГТ1A1, УДФ-ГТ1A3, УДФ-ГТ1A9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови (см. таблицу 1).

In vitro долутегравир не является субстратом человеческого полипептида-переносчика органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3 или OAT1, поэтому не ожидается, что препараты, модулирующие исключительно активность этих переносчиков, будут влиять на концентрацию долутегравира в плазме крови.

Эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин и типранавир в сочетании с ритонавиром приводили к значительному снижению концентрации долутегравира в плазме крови, поэтому в данных случаях необходима коррекция дозы долутегравира до 50 мг два раза в сутки. Действие этравирин уменьшалось при одновременном применении ингибиторов CYP3A4 лопинавира/ритонавира и дарунавира/ритонавира; аналогичный эффект ожидается при одновременном применении атазанавира/ритонавира. Таким образом, при одновременном применении долутегравира с этравирин и либо лопинавиром/ритонавиром, либо дарунавиром/ритонавиром, либо атазанавиром/ритонавиром коррекция дозы долутегравира не требуется. Другой индуктор

– фосампренавир – в сочетании с ритонавиром приводит к снижению концентрации долутегравира в плазме крови, однако коррекция дозы долутегравира при этом не требуется (см. таблицу 1). Исследование лекарственного взаимодействия с ингибитором УДФ-ГТ1А1 атазанавиром не показало клинически значимого повышения концентрации долутегравира в плазме крови. Тенофовир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, преднизон, рифабутин, даклатасвир и омепразол не оказывали влияния, либо оказывали минимальное влияние на фармакокинетику долутегравира, поэтому при одновременном применении с данными лекарственными средствами коррекция дозы долутегравира не требуется.

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

Таблица 1. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Класс сопутствующего лекарственного средства; наименование лекарственного средства	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного средства	Комментарии
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1		
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиления ингибиторами протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88 % Этравирин ↔	Этравирин без усиления ингибиторами протеазы приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с этравиром без усиления ингибиторами протеазы. Пациентам с резистентностью к ИИ не следует принимать долутегравир с этравиром без одновременного применения атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира.
Этравирин + лопинавир/ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 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 _τ ↓ 36 % Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Дарунавир/ритонавир и этравирин не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.

Эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Эфавиренз ↔	Эфавиренз приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с эфавирензом рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую эфавиренз.
Невирапин	Долутегравир ↓	Одновременное применение с невирапином не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутегравира в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние невирапина на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно либо менее выражено, чем влияние эфавиренза. При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую невирапин.
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Рилпивирин ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Тенофовир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 9 % C _τ ↑ 19%	Тенофовир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Атазанавир ↔	Атазанавир приводил к повышению концентрации долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Атазанавир/ритонавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121 % Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Атазанавир/ритонавир приводил к повышению концентрации долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.

Типранавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % $C_{\max}$ ↓ 47% C_t ↓ 76 % Типранавир ↔ Ритонавир ↔	Типранавир/ритонавир приводил к снижению концентрации долутеграви́ра. При одновременном применении с типранавиром/ритонавиром рекомендуемая доза долутеграви́ра составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИИ 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 долутеграви́ра, однако, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности долутеграви́ра в исследованиях фазы III. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов, ранее не получавших ИИ. По возможности у пациентов с резистентностью к ИИ 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 долутеграви́ра 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 долутеграви́ра в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Дарунавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 22 % $C_{\max}$ ↓ 11 % C_t ↓ 38%	Дарунавир/ритонавир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Другие противовирусные лекарственные средства		
Телапревир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 25 % $C_{\max}$ ↑ 19% C_t ↑ 37 % Телапревир ↔ (исторический контроль) (ингибирование фермента CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.

Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8 %	Коррекция дозы не требуется.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Долутегравир не оказывал влияния на концентрацию даклатасвира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Другие лекарственные средства		
<i>Противоаритмические средства</i>		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑	Одновременное применение с долутегравиром не изучалось, однако может привести к повышению концентрации дофетилида или пилсикаинида в плазме крови посредством ингибирования переносчика ОСТ2. Одновременное применение дофетилида или пилсикаинида с долутегравиром противопоказано в связи с возможностью развития угрожающей жизни токсичности под воздействием высокой концентрации дофетилида или пилсикаинида.
<i>Средства для лечения рассеянного склероза</i>		
Фампридин (также известен как дальфампридин)	Фампридин ↑	Одновременное применение с долутегравиром не изучалось, однако может привести к развитию судорог вследствие повышения концентрации фампридина в плазме крови посредством ингибирования переносчика ОСТ2. Одновременное применение фампридина с долутегравиром противопоказано.
<i>Противосудорожные средства</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73 %	Карбамазепин приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с карбамазепином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИИ следует применять альтернативную терапию, не включающую карбамазепин.
Оскарбазепин	Долутегравир ↓	Взаимодействие не изучалось. Несмотря на то, что оскарбазепин является индуктором CYP3A4, на основании данных, полученных для других индукторов, клинически значимое снижение концентрации долутегравира не ожидается. Коррекция дозы не требуется.

Фенитоин Фенобарбитал	Долутеграви́р ↓	Одновременное применение с данными индукторами метаболизма не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутеграви́ра в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние этих индукторов метаболизма на экспозицию долутеграви́ра, вероятно, сходно с влиянием карбамазепина. При одновременном применении с данными индукторами метаболизма рекомендуемая доза долутеграви́ра составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую данные индукторы метаболизма.
<i>Азоловые противогрибковые средства</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долутеграви́р ↔ (не изучено)	Коррекция дозы не требуется. На основании данных, полученных для других ингибиторов CYP3A4, выраженное повышение концентрации долутеграви́ра не ожидается.
<i>Растительные средства</i>		
Препараты зверобоя продырявленного	Долутеграви́р ↓	Одновременное применение не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутеграви́ра в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние на экспозицию долутеграви́ра, вероятно, сходно с влиянием карбамазепина. При одновременном применении рекомендуемая доза долутеграви́ра составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИИ следует применять альтернативную комбинированную терапию.
<i>Антацидные средства и пищевые добавки</i>		
Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, Mg, Al)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 %	Одновременное применение антацидов, содержащих поливалентные катионы, приводило к снижению концентрации долутеграви́ра в плазме крови. Рекомендуется принимать долутеграви́р за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидных препаратов, содержащих поливалентные катионы.
Препараты кальция	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 %	Рекомендуется принимать долутеграви́р за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме с пищей долутеграви́р 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.
Поливитаминовые препараты	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после приема поливитаминных препаратов.
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Коррекция дозы не требуется.
<i>Противодиабетические средства</i>		
Метформин	Метформин ↑ При совместном применении с долутегравиром 50 мг 1 раз/сутки: Метформин AUC ↑ 79 % C _{max} ↑ 66% При совместном применении с долутегравиром 50 мг 2 раза/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	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72 %	Рифампицин приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с рифампицином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИИ следует применять альтернативную терапию, не включающую рифампицин.

Рифабутин	Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30 % (индукция ферментов УДФ-ГТ1А1 и СYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол Норэргестромин	Влияние долутеграви́ра: Этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1% C _τ ↓ 2 % Влияние долутеграви́ра: Норэргестромин ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 7 %	Долутеграви́р не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию этинилэстрадиола и норэргестромина в плазме крови. При одновременном применении с долутеграви́ром коррекция дозы пероральных контрацептивов не требуется.
<i>Анальгетики</i>		
Метадон	Влияние долутеграви́ра: Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1 %	Долутеграви́р не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию метадона в плазме крови. При одновременном применении с долутеграви́ром коррекция дозы метадона не требуется.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщин, способных к деторождению, необходимо проинформировать о потенциальном риске развития дефектов нервной трубки у плода на фоне применения долутеграви́ра, в том числе рассмотреть возможность использования эффективных методов контрацепции. При планировании беременности следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения терапии долутеграви́ром.

Беременность

Данные наблюдательного исследования исходов беременности в Ботсване указывают на небольшое увеличение частоты развития дефектов нервной трубки: 7 случаев среди 3 591 новорожденного (0,19%; 95 % ДИ 0,09%, 0,40 %), матери которых в период зачатия получали терапию, включающую долутеграви́р, в сравнении с 21 случаем среди 19 361 новорожденного (0,11 %; 95 % ДИ 0,07%, 0,17 %), матери которых в период зачатия получали терапию, не включающую долутеграви́р.

Частота встречаемости дефектов нервной трубки в общей популяции варьирует от 0,5 до 1 случая на 1000 живых новорожденных (0,05 – 0,1 %). В большинстве случаев дефекты нервной трубки возникают в течение первых 4 недель эмбрионального развития с момента зачатия (примерно 6 недель после последней менструации). Если беременность

подтверждена в первом триместре на фоне применения долутегравира, следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения терапии долутегравиrom по сравнению с переходом на другой режим АРТ, принимая во внимание срок гестации и предельно возможные сроки развития дефектов нервной трубки.

Проанализированные данные «Реестра по применению антиретровирусных препаратов во время беременности» не указывают на повышенный риск серьезных пороков развития у детей, рожденных у более чем 600 женщин, подвергавшихся воздействию долутегравира во время беременности, однако на сегодняшний день недостаточно для оценки риска развития дефектов нервной трубки.

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных не были выявлены пороки развития, включая дефекты нервной трубки.

Более 1000 исходов беременности на фоне применения долутегравира во втором и третьем триместре беременности не свидетельствуют о повышенном риске эмбриональной/неонатальной токсичности. Долутегравиr можно применять во втором и третьем триместре беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Долутегравиr проникает через плаценту у человека. У беременных женщин, живущих с ВИЧ, медиана концентрации долутегравира в пуповине плода была в 1,3 раза выше по сравнению с концентрацией в периферической плазме крови матери.

На сегодняшний день недостаточно данных о воздействии долутегравира на новорожденных.

Лактация

Долутегравиr в небольших количествах выделяется с грудным молоком у человека (медиана соотношения концентрации долутегравира в грудном молоке к концентрации в плазме крови матери составляла 0,033).

На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии долутегравира на новорожденных или детей грудного возраста.

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

Фертильность

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

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

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

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 долутегравира, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и абсолютной частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим

образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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
	Нечасто	Суицидальные мысли или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе)
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
Желудочно-кишечные нарушения	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 аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК)

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

Профиль безопасности был сходным в популяциях пациентов, ранее не получавших

лечение, пациентов, получавших лечение (и не принимавших ИИ), и пациентов с резистентностью к ИИ.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели лечения долутегравиром 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 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 АРТ может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4.).

Коинфекция ВИЧ и вируса гепатита В или С

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

Сообщения 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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время данные о передозировке долутегравиrom 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 долутегравиrom 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

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

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность в культуре клеток

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

Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами

Не наблюдались антагонистические эффекты *in vitro* между долутегравиrom и другими исследованными антиретровирусными препаратами: ставудином, абакавиrom, эфавирензом, невирапином, лопинавиrom, ампренавиrom, энфувиртидом, маравироком, адефовиrom 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 ППВ ВИЧ-1 выделенные мутации развивались медленно, с заменами в позициях S153Y и F, что приводило максимум к 4-кратному изменению чувствительности (диапазон 2 – 4). Эти мутации не были выделены у пациентов,

получавших терапию долутегавиром в рамках клинических исследований. С помощью штамма NL432 были выделены мутации E92Q (КИ = 3) и G193E (КИ = 3). Мутация E92Q была выделена у пациентов с изначально существовавшей резистентностью к ралтегавиру, впоследствии получавших терапию долутегавиром (считается вторичной мутацией для долутегавира). Дополнительный пассаж субтипов В, С и А/Г вирусов дикого типа в присутствии долутегавира 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 АРТ, но не получавших терапию ИИ, однако, влияние на чувствительность к долутегавиру *in vitro* отсутствовало. Замена G118R снижает чувствительность к долутегавиру у сайт-направленных мутантных штаммов (КИ = 10), но не была обнаружена у пациентов, получавших долутегавир в клинических исследованиях фазы III.

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

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

705 резистентных к ралтегавиру изолятов, выделенных у пациентов, ранее получавших терапию ралтегавиром, были проанализированы на чувствительность к долутегавиру. Значение КИ для долутегавира составляет ≤ 10 в отношении 94 % из 705 клинических изолятов.

Резистентность in vivo

Не было выявлено развитие резистентности к ИИ или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутегавир 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 долутегавир + ламивудин в исследованиях GEMINI до 96-й недели (n=716), не наблюдалось развитие резистентности к ИИ или класса НИОТ.

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

На фоне резистентности к ИИ (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 долутегавир в дозе 50 мг два раза в сутки с оптимизированной базовой терапией): L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), N155H (n=1) и E157E/Q (n=1). Резистентность к ИИ, 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 долутегавира (в сочетании с оптимизированной базовой терапией) у пациентов с первичной генотипической резистентностью к ИИ 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 ИИ, наблюдалась замена в гене интегразы G118R у 5/159 пациентов, получавших долутегавир в комбинации с фоновой терапией, выбранной исследователем. Из этих пяти пациентов у четырех отмечались следующие дополнительные замены, связанные с применением ИИ: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. Для четырех из пяти участников с появившейся заменой G118R были доступны фенотипические данные. КИ чувствительности к долутегавиру (по сравнению с вирусом дикого типа) для этих четырех участников варьировала от 6 до 25.

Влияние на показатели электрокардиограммы

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

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

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

Абсолютная биодоступность долутегавира не установлена.

Распределение

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

Долутегравир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 ранее не получавших лечение пациентов, получающих стабильную терапию долутегравиром и абакавиром + ламивудином, концентрация долутегравира в СМЖ составляла в среднем 18 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного долутегравира в плазме крови и превышает ИК₅₀).

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

Биотрансформация

Долутегравир главным образом метаболизируется путем глюкуронирования с участием уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 и незначительным участием изофермента CYP3A. Долутегравир является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, выведение почками в неизмененном виде незначительно (<1 % дозы). 53 % общей дозы при приеме внутрь выводится в неизмененном виде через кишечник. Неизвестно, обусловлено ли это явление, полностью или частично, неполным всасыванием действующего вещества или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который может подвергаться дальнейшему распаду с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 32 % общей дозы при приеме внутрь выводится почками в форме эфира глюкуронида долутегравира (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензильного углерода (3,0 % общей дозы).

Элиминация

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

In vitro долутегравир демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование (ИК₅₀ > 50 мкмоль) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 или (УДФ-ГТ)2B7, либо переносчиков P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании этих данных не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами основных ферментов или переносчиков.

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

Линейность (нелинейность)

Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной формы

препарата. После приема внутрь таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в целом долутегравир 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 мг до 50 мг для таблеток, покрытых пленочной оболочкой. При приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 50 мг два раза в сутки экспозиция в течение 24 ч была примерно в два раза 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 долутегравиром (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 таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 50 мг.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование с использованием объединенных данных клинических исследований у пациентов с резистентностью к ИИ позволяет предположить, что увеличение дозы с 50 мг два раза в сутки до 100 мг два раза в сутки в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, может повысить эффективность долутегравира у пациентов с резистентностью к ИИ 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 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 100 мг два раза в сутки отсутствуют. При одновременном применении с атазанавиром существенно повышается экспозиция долутегравира, поэтому в данном случае не следует одновременно применять долутегравир 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

Долутегравир в незначительной степени выводится почками в неизменном 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

Долутегравир метаболизируется и выводится главным образом печенью. В исследовании, в котором сравнивали данные 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев, экспозиция после приема однократной дозы 50 мг долутегравира была сходной для этих двух групп.

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучено.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Отсутствуют доказательства того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, влияют на фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В метаанализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у лиц с генотипами (УДФ-ГТ)1A1 (n=7), у которых отмечался незначительный метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был на 32 % ниже, а AUC была на 46 % выше, чем у лиц с генотипами с нормальным метаболизмом посредством (УДФ-ГТ)1A1 (n=41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира.

Пол

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

Раса

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

Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С

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

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 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 1 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

Состав ядра

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон К-30

Натрия крахмалгликолят (натрия крахмалгликолят) тип А

Натрия стеарилфумарат

Состав оболочки

Готовое пленочное покрытие WINCOAT-18025P желтый:

Поливиниловый спирт

Макрогол (полиэтиленгликоль) 3350

Тальк

Титана диоксид (Е 171)

Краситель алюминиевый лак хинолиновый желтый (Е 104)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

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 блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

По 30 таблеток в пластиковую банку из полиэтилентерефталата, укупоренную навинчивающейся пластиковой крышкой из полиэтилена высокой плотности и низкого давления с контролем первого вскрытия. На банку наклеивают этикетку из бумаги писчей или этикеточной, или самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308519, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный, пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Эдвансд Фарма»

308519, Белгородская обл., муниципальный район Белгородский, г.п. поселок Северный,
пгт. Северный, ул. Березовая, зд. 5.

Тел.: +7 (4722) 20 23 19

Адрес электронной почты: factory@atcl.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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