

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ДОЛУТЕГРАВИР, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: долутегравир.

Каждая таблетка 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 желтого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

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 (ИНИ)

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 ИнИ (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 ИнИ.

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

Пропуск дозы

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

Лица 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 почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (клиренс креатинина (КК) < 30 мл/мин, не на диализе) коррекции 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 печеночной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекции 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 ИнИ, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки.

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

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 ИнИ, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки.

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

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

Безопасность и эффективность препарата ДОЛУТЕГРАВИР 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

Внутрь.

Долутеграви́р можно принимать независимо от приема пищи.

Пациентам с резистентностью к ИНИ 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 комбинированной антиретровирусной терапии (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 долутегравиром 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 ИНИ следует избегать факторов, которые приводят к снижению экспозиции долутегравира, в том числе совместного применения с лекарственными препаратами, которые снижают экспозицию долутегравира (например, с магний- и алюминийсодержащими антацидами, препаратами железа и кальция, поливитаминами и провитаминами, этравирином (без усиленных ингибиторов протеазы), типранавиром/ритонавиром, рифампицином, зверобоем продырявленным и некоторыми противосудорожными лекарственными препаратами) (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 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 ингибиторов интегразы или к ламивудину.

Резистентность к ИНИ, имеющая особое значение

При принятии решения о применении долутегравира при наличии резистентности к препаратам класса ИНИ 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 ИНИ, 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 у 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 (полумаксимальная ингибирующая концентрация (ИК₅₀) > 50 мкМ) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (УДФ-ГТ)1A1 или

УДФ-ГТ2В7, либо переносчиков Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, 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 влияния долутегравира на фармакокинетику лекарственных средств, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторов обратной транскриптазы или протеазы, абакавира, зидовудина, маравирока, опиоидных анальгетиков, антидепрессантов, статинов, азольных фунгицидов, ингибиторов протонной помпы, препаратов для лечения эректильной дисфункции, ацикловира, валацикловира, ситаглиптина, адефовира).

В исследованиях взаимодействия с другими лекарственными средствами долутегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовира, ритонавира, метадона, эфавиренза, лопинавира, атазанавира, дарунавира, этравирина, фосампренавира, рилпивирина, боцепревира, телапревира, даклатасвира и пероральных контрацептивов, содержащих норгестимат и этинилэстрадиол.

In vitro долутегравир ингибировал активность почечного OCT2 ($IC_{50} = 1,93$ мкМ), белка-переносчика, осуществляющего выведение различных лекарственных веществ и токсинов (MATE) 1 ($IC_{50} = 6,34$ 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 известен как дальфампридин] или метформина) (см. таблицу 1).

In vitro долутегравир ингибировал активность базолатеральных белков-переносчиков в почках: переносчика органических анионов (OAT)1 ($IC_{50} = 2,12$ 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 переносчиков OAT.

Влияние других лекарственных средств на фармакокинетику долутегравира

Долутегравир выводится главным образом посредством метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутегравир также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, 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-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, 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 OCT1, поэтому не ожидается, что препараты, модулирующие исключительно активность этих переносчиков, будут влиять на концентрацию долутегравира в плазме крови.

Эфавиренз, этравин, 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 этравина 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 этравирином и либо с лопинавиром/ритонавиром, либо дарунавиром/ритонавиром, либо атазанавиром/ритонавиром коррекции дозы долутегравира

не требуется. Другой индуктор – фосампренавир – в сочетании с ритонавиром приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови, однако коррекции 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 коррекции 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 этравирином без усиления ингибиторами протеазы. Пациентам с резистентностью к ИНИ 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 _τ ↑ 28 % Лопинавир ↔	Лопинавир/ритонавир и этравирин не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекции дозы не требуется

	Ритонавир ↔	
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. Коррекции 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 ИНИ 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 ИНИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую невирапин
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Рилпивирин ↔	Коррекции дозы не требуется
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔	Тенофовир не оказывал клинически

	AUC ↔ $C_{\max}$ ↓ 3 % C_t ↓ 8 % Тенофовир ↔ AUC ↑ 12 % $C_{\max}$ ↑ 9 % C_t ↑ 19 %	значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекции дозы не требуется
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % $C_{\max}$ ↑ 50 % C_t ↑ 180 % Атазанавир ↔	Атазанавир приводил к повышению концентрации долутегравира в плазме крови. Коррекции дозы не требуется
Атазанавир/ритонавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62 % $C_{\max}$ ↑ 34 % C_t ↑ 121 % Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Атазанавир/ритонавир приводили к повышению концентрации долутегравира в плазме крови. Коррекции дозы не требуется
Типранавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % $C_{\max}$ ↓ 47 % C_t ↓ 76 % Типранавир ↔ Ритонавир ↔	Типранавир/ритонавир приводили к снижению концентрации долутегравира. При одновременном применении с типранавиром/ритонавиром рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую типранавир/ритонавир
Фосампренавир/ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35 % $C_{\max}$ ↓ 24 % C_t ↓ 49 %	Фосампренавир/ритонавир приводили к снижению концентрации долутегравира, однако, исходя из ограниченных данных, не приводили к снижению эффективности долутегравира в исследованиях фазы III. Нет

	Фосампренавир ↔ Ритонавир ↔	необходимости в коррекции дозы для пациентов, ранее не получавших ИНИ. По возможности у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую фосампренавир/ритонавир
Нелфинавир	Долутегравир ↔	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. Коррекции дозы не требуется
Лопинавир/ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ C _τ ↓ 6 % Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Лопинавир/ритонавир не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекции дозы не требуется
Дарунавир/ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 %	Дарунавир/ритонавир не оказывали клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекции дозы не требуется
Другие противовирусные лекарственные средства		
Телапревир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _τ ↑ 37 % Телапревир ↔ (исторический контроль) (ингибирование фермента CYP3A)	Коррекции дозы не требуется
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 8 %	Коррекции дозы не требуется

Даклатасвир	Долутеграви́р AUC ↑ 33 % C_{max} ↑ 29 % C_τ ↑ 45 % Даклатасвир ↔	↔ Даклатасвир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Долутеграви́р не оказывал влияния на концентрацию даклата́сви́ра в плазме крови. Коррекции дозы не требуется
Другие лекарственные средства		
<i>Противоаритмические средства</i>		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑	↑ Одновременное применение с долутеграви́ром не изучалось, однако может привести к повышению концентрации дофетили́да или пилсикаи́нида в плазме крови посредством ингибирования переносчика OCT2. Одновременное применение дофетили́да или пилсикаи́нида с долутеграви́ром противопоказано в связи с возможностью развития угрожающей жизни токсичности под воздействием высокой концентрации дофетили́да или пилсикаи́нида
<i>Средства для лечения рассеянного склероза</i>		
Фампридин (также известен как дальфампридин)	Фампридин ↑	Одновременное применение с долутеграви́ром не изучалось, однако может привести к развитию судорог вследствие повышения концентрации фампри́дина в плазме крови посредством ингибирования переносчика OCT2. Одновременное применение фампри́дина с долутеграви́ром противопоказано
<i>Противосудорожные средства</i>		
Карбамазепин	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_τ ↓ 73 %	Карбамазепин приводил к снижению концентрации долутеграви́ра в плазме крови. При одновременном применении с карбамазепи́ном рекомендуемая доза долутеграви́ра составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную терапию, не включающую карбамазепин
Окскарбазепин	Долутеграви́р ↓	Взаимодействие не изучалось. Несмотря на то, что окскарбазепин

		является индуктором СУР3А4, на основании данных, полученных для других индукторов, клинически значимое снижение концентрации долутегравира не ожидается. Коррекции дозы не требуется
Фенитоин Фенобарбитал	Долутеграви́р ↓	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 два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую данные индукторы метаболизма
<i>Азоловые противогрибковые средства</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долутеграви́р ↔ (не изучено)	Коррекции дозы не требуется. На основании данных, полученных для других ингибиторов СУР3А4, выраженное повышение концентрации долутегравира не ожидается
<i>Растительные средства</i>		
Препараты зверобоя продырявленного	Долутеграви́р ↓	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 два раза в сутки. По возможности у пациентов с резистентностью к ИНИ 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	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 %	Рекомендуется принимать долутеграви́р за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме с пищей долутеграви́р можно принимать одновременно с препаратами железа
Поливитами́нные препараты	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Рекомендуется принимать долутеграви́р за 2 часа до или через 6 часов после приема поливитами́нных препаратов
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _τ ↑ 17 %	Коррекции дозы не требуется
<i>Противодиабетические средства</i>		
Метформин	Метформин ↑ При совместном применении с	Одновременное применение долутеграви́ра приводило к повышению концентрации метформина в плазме крови.

	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 %	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 ИНИ следует применять альтернативную терапию, не включающую рифампицин
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C _{max} ↑ 16 % C _τ ↓ 30 % (индукция ферментов УДФ-ГТ1A1 и CYP3A)	Коррекции дозы не требуется
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол Норэргестромин	Влияние долутегравира: Этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 2 % Влияние долутегравира:	Долутегравир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию этинилэстрадиола и норэргестромина в плазме крови. При одновременном применении с долутегравиром коррекции дозы пероральных контрацептивов не требуется

	Норэлгестромин ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % C _т ↓ 7 %	
<i>Анальгетики</i>		
Метадон	Влияние долутегравира: Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _т ↓ 1 %	Долутегравир не оказывал клинически значимого влияния на концентрацию метадона в плазме крови. При одновременном применении с долутегравиром коррекции дозы метадона не требуется

Сокращения: ↑ – повышение; ↓ – снижение; ↔ – отсутствие значительных изменений;

AUC – площадь под кривой зависимости «концентрация – время»; C_{max} – максимальная концентрация; C_т – 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 долутегравира, в том числе рассмотреть возможность использования эффективных методов контрацепции.

При планировании беременности следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения терапии долутегравиром.

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 долутегравир, в сравнении с 21 случаем среди 19 361 новорожденного (0,11 %; 95 % ДИ 0,07 %, 0,17 %), матери которых в период зачатия получали терапию, не включающую долутегравир.

Частота встречаемости дефектов нервной трубки в общей популяции варьирует от 0,5 до 1 случая на 1 000 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 долутегравиром по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии, принимая во внимание срок гестации и предельно возможные сроки развития дефектов нервной трубки.

Проанализированные данные «Реестра по применению антиретровирусных препаратов во время беременности» не указывают на повышенный риск серьезных пороков развития у детей, рожденных более чем у 600 женщин, подвергавшихся воздействию долутегравира

во время беременности, однако на сегодняшний день данные недостаточны для оценки риска развития дефектов нервной трубки.

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

Более 1 000 исходов беременности на фоне применения долутегравира во втором и третьем триместре беременности не свидетельствуют о повышенном риске эмбриональной/неонатальной токсичности. Долутегравир можно применять во втором и третьем триместре беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Долутегравир 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

Долутегравир 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 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и частоте встречаемости, которая была определена в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$); частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных).

Таблица 2. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	<i>Нечасто</i>	Реакция гиперчувствительности (см. раздел 4.4.) Синдром восстановления иммунитета (см. раздел 4.4. и ниже «Описание отдельных нежелательных реакций»)
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	<i>Нечасто</i>	Увеличение массы тела
<i>Психические нарушения</i>	<i>Часто</i>	Бессонница Необычные сновидения Депрессия Тревожность
	<i>Нечасто</i>	Суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе)
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	<i>Очень часто</i>	Головная боль
	<i>Часто</i>	Головокружение
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	<i>Очень часто</i>	Тошнота Диарея
	<i>Часто</i>	Рвота Метеоризм Боль в верхних отделах живота Боль в области живота Дискомфорт в области живота
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	<i>Нечасто</i>	Гепатит
	<i>Редко</i>	Острая печеночная недостаточность* Повышение концентрации билирубина (в сочетании с повышением активности трансаминаз)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	<i>Часто</i>	Сыпь Зуд

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	<i>Нечасто</i>	Артралгия Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	<i>Часто</i>	Утомляемость
Лабораторные и инструментальные данные	<i>Часто</i>	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или 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 ИнИ), и пациентов с резистентностью к ИнИ.

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели лечения долутеграви́ром 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 антиретровирусной терапии 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 долутеграви́ром, в частности у тех, у кого было отменено лечение гепатита В (см. раздел 4.4.).

Дети

Ограниченные 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 или npr@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время данные о передозировке долутегравиром 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 долутегравиром 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 цепи 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 (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, 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 долутегравиром и другими исследованными антиретровирусными препаратами: ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом, маравироком, адефовиром и ралтегравиром. 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 ПИВ 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 долутегравиром 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 ралтегравир, впоследствии получавших терапию долутегравиром (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 ИНИ, однако влияние на чувствительность к долутегравир *in vitro* отсутствовало. Замена G118R снижает чувствительность к долутегравир у сайт-направленных мутантных штаммов (КИ = 10), но не была обнаружена у пациентов, получавших долутегравир в клинических исследованиях фазы III.

Первичные мутации для ралтегравира и элвитегравира (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) по отдельности не оказывают влияния на чувствительность к долутегравир *in vitro*. При добавлении к этим первичным мутациям вторичных мутаций, развившихся под воздействием ИНИ (для ралтегравира и элвитегравира) в ходе экспериментов с сайт-

направленными мутантными штаммами, чувствительность к долутегравиру оставалась неизменной ($KI < 2$ по сравнению с вирусом дикого типа), за исключением случая с мутациями Q148, где наблюдалась KI 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 (KI около 1, без изменений). Напротив, начиная с мутантных штаммов с заменой Q148H ($KI = 1$), наблюдался ряд вторичных мутаций с последующим повышением KI до значений > 10 .

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

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

Резистентность in vivo

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

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

На фоне резистентности к препаратам класса ИнИ (исследование VIKING-3) следующие мутации были выделены у 32 пациентов с вирусологической неэффективностью, определенной протоколом исследования (ВНОП), на 24-й неделе с парными генотипами (все пациенты получали долутеграви́р 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 ИнИ, связанная с проведением терапии, обычно развивалась у пациентов с изначально существующей мутацией Q148 (на исходном этапе терапии или в анамнезе). У пяти других пациентов ВНОП была отмечена в период между 24 и 48 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 долутеграви́ра (в сочетании с оптимизированной базовой терапией) у пациентов с первичной генотипической резистентностью к ИнИ на момент скрининга у 30 пациентов. Наблюдаемые мутации, связанные с проводимой терапией, соответствовали тем, которые наблюдались

в исследовании VIKING-3.

В группе пациентов детского возраста, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты класса ИНИ, наблюдалась замена в гене интегразы G118R у 5/159 пациентов, получавших долутегравир в комбинации с фоновой терапией, выбранной исследователем. Из этих пяти пациентов у четырех отмечались следующие дополнительные замены, связанные с применением ИНИ: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. Для четырех из пяти участников с появившейся заменой G118R были доступны фенотипические данные. Кратность изменения (КИ) чувствительности к долутегравир (по сравнению с вирусом дикого типа) для этих четырех участников варьировала от 6 до 25.

Влияние на показатели электрокардиограммы

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Абсорбция

Долутегравир 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 долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров AUC (0–∞) долутегравира повышалась на 33 %, 41 % и 66 %, C_{max} повышалась на 46 %, 52 % и 67 %, T_{max} удлинялось до 3, 4 и 5 ч. по сравнению с 2 ч. при приеме натощак соответственно. Данное увеличение показателей не считается клинически значимым. Тем не менее данное увеличение показателей может быть клинически значимым при наличии резистентности к определенным препаратам класса ИНИ. Поэтому ВИЧ-инфицированным пациентам с резистентностью к ИНИ рекомендуется принимать долутегравир вместе с пищей.

Абсолютная биодоступность долутегравира 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. АUC в цервикагинальной 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

Долутегравир главным образом метаболизируется путем глюкуронирования с участием УДФ-ГТ1А1 и незначительным участием изофермента СYP3A. 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, УДФ-ГТ1А1 или УДФ-ГТ2В7, 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 мг 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 долутегравиrom (ING111521), была продемонстрирована быстрая, дозозависимая противовирусная активность со средним снижением количества РНК ВИЧ-1 на 2,5 log10 на 11-й день при приеме в дозе 50 мг. Этот противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней после приема последней дозы в группе пациентов, получавшей таблетки, покрытые пленочной оболочкой, в дозе 50 мг.

Фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование с использованием объединенных данных клинических исследований у пациентов с резистентностью к ИНИ 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 ИНИ 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 долутегравиr в указанной высокой дозе, поскольку безопасность получаемой при этом экспозиции долутегравира не установлена.

Особые группы пациентов

Лица 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.

Почечная недостаточность

Долутегравиr 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 коррекции дозы не требуется. Доступные данные о применении долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, ограничены; тем не менее различия в экспозиции не ожидаются.

Печеночная недостаточность

Долутегравиr 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 коррекции 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 мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у лиц с генотипами УДФ-ГТ1А1 ($n = 7$), у которых отмечался незначительный метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был на 32 % ниже, а AUC была на 46 % выше, чем у лиц с генотипами с нормальным метаболизмом посредством УДФ-ГТ1А1 ($n = 41$). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира.

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 вируса 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

Ядро таблетки

Маннитол (E421)

Целлюлоза микрокристаллическая

Повидон

Карбоксиметилкрахмал натрия

Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Спирт поливиниловый, частично гидролизированный

Титана диоксид (E171)

Макрогол

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

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 упаковки

По 30 или 60 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности белого цвета с саше силикагеля, запаянную пленкой для индукционной запайки, укупоренную полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

На банку наклеивают этикетку самоклеящуюся.

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

По 10 таблеток в упаковку ячейковую контурную из пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 3 или 6 упаковок ячейковых контурных вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Тел.: +7 (4712) 34-03-13

Факс: +7 (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Открытое акционерное общество "Фармстандарт-Лексредства" (ОАО "Фармстандарт-Лексредства")

Адрес: 305022, Курская обл., г. Курск, ул. 2-я Агрегатная, д. 1а/18

Тел.: +7 (4712) 34-03-13

Факс: +7 (4712) 34-03-13

Электронная почта: leksredstva@pharmstd.ru

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.03.2026 № 4091
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0004)

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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