

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тивикай, 50 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: долутегравир.

Каждая таблетка содержит 50 мг долутегравира (в виде долутегравира натрия).

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета с выгравированной надписью «SV 572» с одной стороны и «50» — с другой стороны.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Тивикай показан к применению у взрослых и детей в возрасте с 6 лет с массой тела 20 кг и более для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (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 с ВИЧ-1 без резистентности к ингибиторам интегразы (документированной или клинически подозреваемой)

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 с 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 ингибиторам интегразы.

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

Пропуск 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 тяжести (клиренс креатинина менее 30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется. Доступные данные по применению долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, ограничены; тем не менее, какие-либо отличия фармакокинетики у данной популяции не ожидаются (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) коррекция дозы не требуется. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью), поэтому у таких пациентов долутеграбир следует применять с осторожностью (см. раздел 5.2).

Дети

Дети в возрасте от 6 до 18 лет с массой тела 20 кг и более

Для пациентов в возрасте от 6 до 18 лет с массой тела 20 кг и более, при отсутствии резистентности к ингибиторам интегразы, рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки.

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

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

Безопасность и эффективность препарата Тивикай 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.

Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2).

Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы рекомендуется принимать препарат Тивикай во время еды 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 лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами белка-переносчика органических катионов 2 (OCT2), в частности, дофетилида, пилсикаинида или фампридина (дальфампридина) (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение

При принятии решения о применении долутегравира при наличии резистентности к препаратам группы ингибиторов интегразы следует учитывать, что активность долутегравира значительно снижена в отношении вирусных штаммов с мутацией Q148 в сочетании с двумя или более вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (см. раздел 5.1). Эффективность долутегравира при наличии такой резистентности к ингибиторам интегразы неизвестна (см. раздел 5.2).

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 препаратов, 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 препаратами, 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 на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, 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. Также зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) на фоне

восстановления иммунитета, однако зарегистрированное время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах, 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. 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 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, как и 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 ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При наличии резистентности к препаратам группы ингибиторов интегразы следует избегать факторов, которые приводят к снижению экспозиции долутегравира, в том числе совместного применения с лекарственными препаратами, снижающими экспозицию долутегравира (например, антацидные препараты, содержащие магний или алюминий, препараты железа или кальция, поливитамины, препараты-индукторы, этравирин (без усиленных ингибиторов протеазы), типранавир + ритонавир, рифампицин, препараты, содержащие зверобой продырявленный, и некоторые противосудорожные лекарственные препараты) (см. раздел 4.5).

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

Остеонекроз

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

Масса тела и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может происходить увеличение массы тела и повышение концентрации липидов и глюкозы в крови. Эти изменения могут быть в какой-то степени связаны с контролем заболевания и образом жизни. В некоторых случаях были получены данные, свидетельствующие о связи повышения концентрации липидов и увеличения массы тела с проводимой терапией. Контроль концентрации липидов и глюкозы в

крови следует проводить в соответствии с установленными руководствами по лечению ВИЧ-инфекции. Нарушения липидного обмена необходимо корректировать в соответствии с клиническими проявлениями.

Двухкомпонентная терапия

Рилпивирин и долутегравир

Двухкомпонентная терапия долутегравиром в дозе 50 мг один раз в сутки и рилпивиринем в дозе 25 мг один раз в сутки изучалась в двух рандомизированных открытых исследованиях — SWORD 1 и SWORD 2. Данный режим терапии 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 терапии.

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. Данный режим терапии может применяться для лечения инфекции ВИЧ-1 только при отсутствии известной или подозреваемой резистентности к препаратам группы ингибиторов интегразы и к ламивудину.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 1 таблетку, то есть по сути «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние долутегравира на фармакокинетику других лекарственных препаратов

In vitro долутегравир демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или незначительное ингибирование (полуингибирующая концентрация $[IC_{50}] > 50$ мкМ) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1 или UGT2B7, либо переносчиков P-gp, 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 влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или протеазы, абакавир, зидовудин, маравирок, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, статины, азоловые противогрибковые препараты, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

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

In vitro долутегравир ингибировал активность почечного белка-переносчика органических катионов 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1,93$ мкМ), белка-переносчика, осуществляющего выведение различных лекарственных препаратов 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 препаратов, выведение которых зависит от OAT2 или MATE1 (например, дофетилида, пилсикаинида, фампридина (дальфампридина) 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 препаратами за счет ингибирования переносчиков OAT.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику долутегравира

Долутегравир выводится главным образом посредством метаболизма UGT1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, 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 препаратов, которые ингибируют UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или P-gp, 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, исключительно модулирующие 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. Влияние 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 — приводил к снижению концентрации долутегравира в плазме крови, однако коррекция дозы долутегравира при этом не требуется (см. таблицу 1). Исследование лекарственного взаимодействия с ингибитором UGT1A1 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 препаратами коррекция дозы долутегравира не требуется.

Таблица лекарственных взаимодействий

В таблице 1 описано взаимодействие долутегравира с некоторыми лекарственными препаратами. Приведенные рекомендации основаны на результатах исследований взаимодействия долутегравира с другими лекарственными препаратами, 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 препаратами

Наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию долутегравира или сопутствующего лекарственного препарата	Комментарии
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1		
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % Этравирин ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Одновременное применение этравирина без усиленных ингибиторов протеазы приводило к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира при совместном применении с этравирином без усиленных ингибиторов протеазы составляет 50 мг два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы (ИНИ) не следует принимать долутегравир совместно с этравирином без одновременного применения атазанавира + ритонавира, дарунавира + ритонавира или лопинавира + ритонавира.
Этравирин и лопинавир + ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _τ ↑ 28 % Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Одновременное применение лопинавира + ритонавира в сочетании с этравирином не оказывало клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Этравирин и дарунавир + ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _τ ↓ 36 % Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Одновременное применение дарунавира + ритонавира в сочетании с этравирином не оказывало клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % Эфавиренз ↔	Одновременное применение эфавиренза приводило к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира при совместном применении с эфавирензом составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности, у пациентов с резистентностью к ИНИ следует

	(исторический контроль) (индукция ферментов UGT1A1и CYP3A)	применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую эфавиренз.
Невирапин	Долутеграви́р ↓	Одновременное применение невирапина не изучалось, однако может приводить к снижению концентрации долутеграви́ра в плазме крови вследствие индукции ферментов. Влияние невирапина на экспозицию долутеграви́ра, вероятно, сходно с влиянием эфавиренза, либо менее выражено, чем влияние эфавиренза. Рекомендуемая доза долутеграви́ра при совместном применении с невирапином составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности, у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую невирапин.
Рилпиви́рин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _τ ↑ 22 % Рилпиви́рин ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Тенофови́р	Долутеграви́р ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % Тенофови́р ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 9 % C _τ ↑ 19 %	Одновременное применение тенофови́ра не оказывало клинически значимого влияния на концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанави́р	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _τ ↑ 180 % Атазанави́р ↔ (исторический контроль)	Одновременное применение атазанави́ра приводило к повышению концентрации долутеграви́ра в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.

	(ингибирование ферментов UGT1A1и CYP3A)	
Атазанавир + ритонавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (ингибирование ферментов UGT1A1и CYP3A)	Одновременное применение атазанавира + ритонавира приводило к повышению концентрации долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Типранавир + ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % Типранавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция ферментов UGT1A1и CYP3A)	Одновременное применение типранавира + ритонавира приводило к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира при совместном применении с типранавиром + ритонавиром 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	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % Фосампренавир ↔ Ритонавир ↔ (индукция ферментов UGT1A1и CYP3A)	Отсутствует необходимость 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 ↔	Взаимодействие не изучалось. Несмотря на то, что нелфинавир является ингибитором CYP3A4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов протеазы, повышение концентрации долутегравира не ожидается. Коррекция дозы не требуется.
Лопинавир + ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔	Одновременное применение лопинавира + ритонавира не оказывало клинически значимого влияния на

	$C_t \downarrow 6 \%$ Лопинавир $\leftrightarrow$ Ритонавир $\leftrightarrow$	концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Дарунавир + ритонавир	Долутегравир $\downarrow$ $AUC \downarrow 22 \%$ $C_{max} \downarrow 11 \%$ $C_t \downarrow 38 \%$ (индукция ферментов UGT1A1и CYP3A)	Одновременное применение дарунавира + ритонавира не оказывало клинически значимого влияния на концентрацию долутегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Другие противовирусные лекарственные препараты		
Телапревир	Долутегравир $\uparrow$ $AUC \uparrow 25 \%$ $C_{max} \uparrow 19 \%$ $C_t \uparrow 37 \%$ Телапревир $\leftrightarrow$ (исторический контроль) (ингибирование фермента CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
Боцепревир	Долутегравир $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 7 \%$ $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C_t \uparrow 8 \%$	Коррекция дозы не требуется.
Даклатасвир	Долутегравир $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 33 \%$ $C_{max} \uparrow 29 \%$ $C_t \uparrow 45 \%$ Даклатасвир $\leftrightarrow$	Одновременное применение даклатасвира не оказывало 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 препараты		
<i>Противоаритмические препараты</i>		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид $\uparrow$ Пилсикаинид $\uparrow$	Одновременное применение с долутегравиrom не изучалось, однако может привести к повышению концентрации дофетилида или пилсикаинида в плазме крови посредством ингибирования переносчика OAT2. Одновременное применение дофетилида или пилсикаинида с долутегравиrom противопоказано в связи с

		возможностью развития угрожающей жизни токсичности под воздействием высокой концентрации дофетилида или пилсикаинида.
<i>Средства для лечения рассеянного склероза</i>		
Фампридин (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 препараты</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _τ ↓ 73 %	Одновременное применение карбамазепина приводило к снижению концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира при совместном применении с карбамазепином составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности, у пациентов с резистентностью к ИНИ следует применять альтернативную терапию, не включающую карбамазепин.
Окскарбазепин	Долутегравир ↓	Взаимодействие не изучалось. Несмотря на то, что окскарбазепин является индуктором CYP3A4, на основании данных, полученных для других индукторов CYP3A4, клинически значимое снижение концентрации долутегравира не ожидается. Коррекция дозы не требуется.
Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓	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. Рекомендуемая доза долутегравира при совместном применении с данными индукторами метаболизма 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 препараты</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>Препараты растительного происхождения</i>		
Препараты, содержащие зверобой продырявленный	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. Рекомендуемая доза долутеграви́ра при совместном применении с препаратами зверобоя продырявленного составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности, у пациентов с резистентностью к ИнИ следует применять альтернативную комбинированную терапию, не включающую препараты зверобоя продырявленного.
<i>Антацидные препараты и пищевые добавки</i>		
Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, магний, алюминий)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	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 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Рекомендуется принимать долутеграви́р за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме во время еды долутеграви́р можно принимать одновременно с препаратами кальция.

Препараты железа	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % $C_{\max}$ ↓ 57 % C_{24} ↓ 56 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Рекомендуется принимать долутегравир за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме во время еды 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_t ↑ 17 %	Коррекция дозы не требуется.
<i>Противодиабетические препараты</i>		
Метформин	Метформин ↑ При совместном применении с долутегравиром 50 мг 1 раз в сутки: Метформин AUC ↑ 79 % $C_{\max}$ ↑ 66 % При совместном применении с долутегравиром 50 мг 2 раза в сутки: Метформин AUC ↑ 145 % $C_{\max}$ ↑ 111 %	Одновременное применение с долутегравиром приводило к повышению концентрации метформина в плазме крови. Для поддержания контроля гликемии необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения долутегравира с метформином. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина при совместном применении с долутегравиром, ввиду повышенного риска развития лактоацидоза в связи с повышенной концентрацией метформина (см. раздел 4.4).
<i>Противомикобактериальные препараты</i>		
Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 %	Одновременное применение рифампицина приводило к снижению концентрации долутегравира в плазме

	$C_{\max} \downarrow 43 \%$ $C_{\tau} \downarrow 72 \%$ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	крови. Рекомендуемая доза долутегравира при совместном применении с рифампицином составляет 50 мг два раза в сутки. По возможности, у пациентов с резистентностью к ИИИ следует применять альтернативную терапию, не включающую рифампицин.
Рифабутин	Долутеграви́р ↔ $AUC \downarrow 5 \%$ $C_{\max} \uparrow 16 \%$ $C_{\tau} \downarrow 30 \%$ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол Норэргестромин	Долутеграви́р ↔ Этинилэстрадиол ↔ $AUC \uparrow 3 \%$ $C_{\max} \downarrow 1 \%$ $C_{\tau} \uparrow 2 \%$ Норэргестромин ↔ $AUC \downarrow 2 \%$ $C_{\max} \downarrow 11 \%$ $C_{\tau} \downarrow 7 \%$	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	Долутеграви́р ↔ Метадон ↔ $AUC \downarrow 2 \%$ $C_{\max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_{\tau} \downarrow 1 \%$	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_{24} — концентрация через 24 ч после приема лекарственного препарата; C_{τ} — концентрация в конце интервала между приемами лекарственного препарата.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Долутеграви́р можно применять во время беременности в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Два крупных наблюдательных исследования исходов беременности в Ботсване (Tsepatso) и Эсватини (Eswatini), в которых суммарно принимали участие более 14 000 женщин, в период

зачатия получавших схемы лечения, содержащие долутеграви́р, не выявили повышенного риска развития дефектов нервной трубки у детей при воздействии долутеграви́ра в период зачатия. Данные, полученные в исследовании Tsepamo, не показывают существенных различий в распространенности дефектов нервной трубки у детей, матери которых в период зачатия получали долутеграви́р, по сравнению с детьми, матери которых в период зачатия получали антиретровирусную терапию без долутеграви́ра, а также по сравнению с детьми, матери которых не имели ВИЧ. Данные, полученные в исследовании Eswatini, указывают на аналогичную частоту дефектов нервной трубки у детей, матери которых в период зачатия получали долутеграви́р, по сравнению с детьми, матери которых не имели ВИЧ. Эти исследования опровергают первоначальный вывод из предварительного анализа исследования Tsepamo, который предполагал возможный повышенный риск развития дефектов нервной трубки у детей, матери которых в период зачатия получали долутеграви́р. Проанализированные на сегодняшний день данные этих исследований и других источников не подтверждают причинно-следственную связь между применением долутеграви́ра и развитием дефектов нервной трубки.

В исследовании Tsepamo, включающем более 9 460 случаев применения долутеграви́ра в период зачатия, распространенность дефектов нервной трубки у детей, матери которых получали долутеграви́р в период зачатия, составила 0,11 %. Это соответствовало распространенности у детей, матери которых получали схемы лечения без долутеграви́ра (0,11 %), и существенно не отличалось от распространенности у детей, матери которых не имели ВИЧ (0,07 %).

В исследовании Eswatini, включающем более 4 800 случаев применения долутеграви́ра в период зачатия, распространенность дефектов нервной трубки у детей, матери которых получали долутеграви́р в период зачатия, составила 0,08 %, что соответствовало распространенности у детей, матери которых не имели ВИЧ (0,08 %).

Частота встречаемости дефектов нервной трубки в общей популяции варьирует от 0,5 до 1 случая на 1000 живых новорожденных. Распространенность дефектов нервной трубки у детей, матери которых в этих двух исследованиях получали долутеграви́р в период зачатия, существенно не отличалась от таковой у детей, матери которых не имели ВИЧ или получали другую антиретровирусную терапию.

Проанализированные данные «Реестра по применению антиретровирусных препаратов во время беременности», включающие более 1000 случаев применения долутеграви́ра в первом триместре беременности, не указывают на повышенный риск серьезных врожденных пороков развития у детей по сравнению с фоновыми значениями.

Более 1000 исходов беременности на фоне применения долутеграви́ра не свидетельствуют о повышенном риске неблагоприятного исхода родов.

В исследованиях репродуктивной токсичности у животных не было выявлено нежелательное влияние на развитие плода, в том числе развитие дефектов нервной трубки.

Долутеграви́р легко проникает через плаценту у человека. У беременных женщин с ВИЧ средняя концентрация долутеграви́ра в пуповине плода была в 1,28 (диапазон 1,21–1,28) раза выше по сравнению с концентрацией в плазме периферической крови матери.

На сегодняшний день недостаточно данных о воздействии долутеграви́ра на новорожденных.

Лактация

Долутеграви́р в небольших количествах выделяется с грудным молоком у человека (медиана отношения концентрации долутеграви́ра в грудном молоке к концентрации в плазме крови матери составляла 0,033). На сегодняшний день недостаточно данных о влиянии долутеграви́ра на новорожденных или детей грудного возраста.

Женщинам с ВИЧ 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. При рассмотрении способности пациента к управлению транспортными средствами и работе с механизмами необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций на долутегравир.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее тяжелыми нежелательными реакциями, зарегистрированными при применении долутегравира, были реакции гиперчувствительности, включавшие 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, связанные или предположительно связанные с применением долутегравира, перечислены ниже 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 ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$).

Таблица 2. Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Сидеробластная анемия ¹
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности (см. раздел 4.4) Синдром восстановления иммунитета (см. раздел 4.4 и «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже в текущем разделе)
Психические нарушения	Часто	Бессонница Необычные сновидения Депрессия

Системно-органный класс	Частота встречаемости	Нежелательные реакции
		Тревожность
	Нечасто	Суицидальные мысли*, попытка суицида* * особенно у пациентов с депрессией или другими психическими заболеваниями в анамнезе
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	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 ² Повышение концентрации билирубина (в сочетании с повышением активности трансаминаз)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь Зуд
Нарушения со стороны мышечной, костной 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) Повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) Увеличение массы тела

¹ Сообщалось о случаях развития обратимой сидеробластной анемии при применении терапии, содержащей долутегавир. Влияние долутегавира в этих случаях однозначно не установлено.

² Сообщалось о случаях развития острой печеночной недостаточности при применении терапии, содержащей долутегавир. Влияние долутегавира в этих случаях однозначно не установлено.

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

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 комбинированной антиретровирусной терапии возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах и данные явления могут возникать через много месяцев после начала терапии (см. раздел 4.4).

Метаболические параметры

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

Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С

В исследованиях 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 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. У некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С, в частности у тех, у кого было отменено лечение гепатита В, в начале терапии долутегравиром наблюдалось повышение активности печеночных ферментов, соответствующее синдрому восстановления иммунитета (см. раздел 4.4).

Дети

Доступные данные о применении долутегавира у детей в возрасте от 6 до 18 лет с массой тела 20 кг и более указывают на отсутствие дополнительных типов нежелательных реакций, помимо реакций, которые наблюдались у взрослых.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Тел.: +375 17-242-00-29

Факс: +375 17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Тел.: +374 60 83-00-73, +374 10 23-08-96, +374 10 23-16-82

Факс: +374 10 23-21-18, 23-29-42

Горячая линия: +374 10 20-05-05, +374 96 22-05-05

Отдел общих и внешних связей

Электронная почта: admin@pharm.am

Отдел мониторинга безопасности лекарств

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Тел.: 0 800 800-26-26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

В настоящее время данные о передозировке долутегравира ограничены.

Ограниченный опыт применения более высоких однократных доз (до 250 мг у здоровых добровольцев) не выявил специфических симптомов или признаков, помимо перечисленных в качестве нежелательных реакций в разделе 4.8.

Лечение

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 и осуществлять наблюдение за состоянием пациента. Ввиду высокой степени 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 (полуингибирующая 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 подтипами; в панели, состоящей из 24 изолятов ВИЧ-1 подтипов 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 значение среднего коэффициента связывания долутегравира с белками составляло 75, а значение ИК₉₀ (ингибирующая концентрация, необходимая для 90 % ингибирования), скорректированное с учетом связывания с белками, составляло 0,064 мкг/мл.

Резистентность

Резистентность in vitro

Развитие резистентности *in vitro* изучали с помощью серийного пассажа. Во время 112-дневного пассажа лабораторного штамма ВИЧ-1 ППВ выбранные 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 выявлены у пациентов, получавших терапию долутегравиrom в рамках клинических исследований. При использовании штамма NL432 были выявлены мутации E92Q (КИ = 3) и G193E (КИ = 3).

Мутация E92Q была выявлена у пациентов с изначально существовавшей резистентностью к ралтегравиру, впоследствии получавших терапию долутегравиром (считается вторичной мутацией для долутегравира). Дополнительный пассаж подтипов В, С и А/Г вирусов дикого типа в присутствии долутегравира приводил к селекции мутаций R263K, G118R и S153T.

В дальнейших экспериментах по селекции с использованием клинических изолятов подтипа В мутация R263K была обнаружена у всех пяти изолятов (через 20 недель и далее). В изолятах подтипов С (n=2) и А/Г (n=2) была выявлена замена R263K в одном изоляте и G118R в двух изолятах. В ходе клинических исследований сообщалось о замене R263K у двух пациентов с вирусом подтипов В и С, ранее получавших антиретровирусную терапию, но не получавших терапию ингибиторами интегразы (ИНИ), однако данная мутация не влияла на чувствительность к долутегравиру *in vitro*. Замена G118R снижает чувствительность к долутегравиру у сайт-направленных мутантных штаммов (КИ = 10), но не была обнаружена у пациентов, получавших долутегравир в клинических исследованиях фазы III.

Первичные мутации для ралтегравира + элвитегравира (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) по отдельности не оказывают влияние на чувствительность к долутегравиру *in vitro*. При добавлении к этим первичным мутациям вторичных мутаций, связанных с резистентностью к ИНИ (для ралтегравира + элвитегравира) в ходе экспериментов с сайт-направленными мутантными штаммами, чувствительность к долутегравиру оставалась неизменной (КИ < 2 по сравнению с вирусом дикого типа), за исключением мутаций 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) определено не было; генотипическая резистентность лучше позволяла прогнозировать результат.

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

Резистентность in vivo

У пациентов, ранее не получавших лечение, которые принимали долутегравир и два НИОТ в клинических исследованиях фазы IIb и III, не наблюдалось развитие резистентности к препаратам группы ИНИ или нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) (n=1118, наблюдение в течение 48–96 недель). У пациентов, ранее не получавших лечение, принимавших долутегравир и ламивудин в исследованиях GEMINI до 144-й недели (n=716), не наблюдалось развитие резистентности к препаратам группы ИНИ или НИОТ.

В группе пациентов, у которых предшествующая терапия была неэффективна и которые ранее не получали препараты группы ИНИ (исследование SAILING), были обнаружены замены в генах интегразы у 4 из 354 пациентов (наблюдение в течение 48 недель), получавших долутегравир в комбинации с фоновой терапией по выбору исследователя. 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 мутации в гене интегразы имелись

изначально — предполагается, что этот пациент ранее принимал ИнИ или был инфицирован резистентным к ИнИ вирусом. Мутация R263K была также выявлена *in vitro* (см. выше).

В исследовании VIKING-3 у 32 пациентов с парными генотипами, которые получали долутеграви́р в дозе 50 мг два раза в сутки с оптимизированной базовой терапией и у которых на 24-й неделе отмечалась вирусологическая неэффективность, определенная протоколом исследования (ВНОП), на фоне резистентности к препаратам группы ИнИ были выявлены следующие мутации: 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, в основном развивалась у пациентов с ранее существовавшей 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 долутеграви́ра (в сочетании с оптимизированной базовой терапией) у 30 пациентов с первичной генотипической резистентностью к ИнИ на момент скрининга. Наблюдаемые мутации, связанные с проводимой терапией, были аналогичны тем, которые наблюдались в исследовании VIKING-3.

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

Влияние на показатели электрокардиограммы

При применении долутеграви́ра в дозах, примерно в 3 раза превышающих терапевтические, значимое влияние долутеграви́ра на интервал QTc не выявлено.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика долутеграви́ра сходна у здоровых и ВИЧ-инфицированных людей. Вариабельность параметров фармакокинетики долутеграви́ра колеблется от низкой до умеренной. В исследованиях фазы I у здоровых добровольцев межсубъектная вариабельность (CV_b%) для площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) и для максимальной концентрации (C_{max}) колебалась от ≈20 до 40 %, а для концентрации в конце интервала дозирования (C_τ) — от 30 до 65 %. Межсубъектная вариабельность фармакокинетики долутеграви́ра была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Внутрисубъектная вариабельность (CV_w%) была ниже, чем межсубъектная.

Абсорбция

Долутеграви́р быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема препарата составляет 1–3 ч.

При приеме препарата вместе с пищей повышается степень и снижается скорость всасывания долутеграви́ра. Биодоступность долутеграви́ра зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров AUC_(0–∞) долутеграви́ра повышалась на

33 %, 41 % и 66 %, $C_{\max}$ повышалась на 46 %, 52 % и 67 %, $T_{\max}$ удлинялось до 3, 4 и 5 ч по сравнению с 2 ч при приеме натошак, соответственно. Данное увеличение показателей не считается клинически значимым, однако может быть клинически значимым при наличии резистентности к определенным препаратам группы ингибиторов интегразы. Поэтому ВИЧ-инфицированным пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы рекомендуется принимать препарат Тивикай во время еды (см. раздел 4.2).

Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутеграви́р в значительной степени (более 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения долутеграви́ра у ВИЧ-инфицированных пациентов, по результатам популяционного фармакокинетического анализа, составляет 17–20 л. Связывание долутеграви́ра 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 долутеграви́ра в плазме крови повышается при низкой концентрации сывороточного альбумина (менее 35 г/л), по результатам наблюдения пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести.

Долутеграви́р проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 пациентов, ранее не получавших лечение и получающих стабильную схему терапии долутеграви́ром в сочетании с абакави́ром + ламивуди́ном, концентрация долутеграви́ра в СМЖ составляла в среднем 18 нг/мл (что сопоставимо с концентрацией несвязанного долутеграви́ра в плазме крови и превышает IK_{50}).

Долутеграви́р обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервикагоинальной жидкости, тканях шейки матки и влагалища составляла 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. AUC в семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки — 17 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии.

Биотрансформация

Долутеграви́р метаболизируется главным образом путем глюкуронирования с участием уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT) 1A1 и незначительным участием изофермента CYP3A. Долутеграви́р является преобладающим соединением, циркулирующим в плазме крови, выведение его почками в неизмененном виде незначительно (менее 1 % дозы). 53 % общей дозы, принятой 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 долутеграви́ра, принятой внутрь, выводится почками в форме глюкуронида (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензильного углерода (3,0 % общей дозы).

Элиминация

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

In vitro долутеграви́р демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование ($IK_{50} > 50$ мкМ) изоферментов системы цитохрома P450 (CYP)1A2, CYP2A6,

CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, UGT1A1 или UGT2B7, а также 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 (см. раздел 4.5).

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 в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, долутегравир в целом показал нелинейную фармакокинетику с менее чем пропорциональным дозе увеличением экспозиции в плазме крови в диапазоне доз от 2 до 100 мг; однако в диапазоне доз от 25 до 50 мг увеличение экспозиции долутегравира кажется пропорциональным дозе. При приеме в дозе 50 мг два раза в сутки в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, экспозиция долутегравира за 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. При приеме в дозе 50 мг среднее снижение количества РНК ВИЧ-1 на 11-й день составило 2,5 log10. Этот противовирусный ответ сохранялся 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 ингибиторам интегразы позволяет предположить, что увеличение дозы препарата в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, от 50 мг два раза в сутки до 100 мг два раза в сутки может повысить эффективность долутегравира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы и ограниченными возможностями лечения в связи с продвинутой 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 продвинутой 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 экспозиция долутегравира существенно повышается, поэтому в данном случае не следует применять долутегравир в указанной высокой дозе; 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

Долутегравир в незначительной степени выводится почками в неизменном виде. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира после приема однократной дозы 50 мг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетических параметров между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина менее 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, отличия в экспозиции препарата у данной группы пациентов не ожидаются.

Печеночная недостаточность

Долутегравир метаболизируется и выводится главным образом печенью. Было проведено исследование, в котором сравнивали данные 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев после приема однократной дозы долутегравира 50 мг в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Экспозиция долутегравира в этих двух группах была сходной. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучалось.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Отсутствуют доказательства того, что распространенные полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, влияют на фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В ходе метаанализа с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях у здоровых участников, было обнаружено, что у людей с генотипами UGT1A1 (n=7), при которых отмечался слабый метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был на 32 % ниже, а AUC была на 46 % выше, чем у людей с генотипами, обеспечивающими нормальный метаболизм посредством UGT1A1 (n=41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями в фармакокинетике долутегравира.

Пол

Данные, полученные в исследовании у здоровых добровольцев (17 мужчин и 24 женщин), показали немного более высокую экспозицию долутегравира у женщин по сравнению с мужчинами (примерно на 20 %). Однако популяционный фармакокинетический анализ совокупных данных, полученных в клинических исследованиях фазы IIb и III у взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегравира.

Раса

Популяционный фармакокинетический анализ совокупных данных, полученных в клинических исследованиях фазы IIb и III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расовой принадлежности на экспозицию долутегравира. Было показано, что фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь у пациентов японского происхождения аналогична фармакокинетике у представителей 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 долутегавира. Данные о пациентах с коинфекцией вирусом гепатита В ограничены.

Дети

Фармакокинетика долутегавира при приеме один раз в сутки у детей и подростков в возрасте до 18 лет, инфицированных ВИЧ-1, была оценена в двух текущих исследованиях P1093/ING112578 и ODYSSEY/201296. Смоделированные данные об экспозиции долутегавира в плазме крови в равновесном состоянии в зависимости от массы тела при приеме дозы один раз в сутки представлены в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Резюме смоделированных параметров фармакокинетики долутегавира в зависимости от массы тела при приеме один раз в сутки у детей, инфицированных ВИЧ-1

Диапазон массы тела (кг)	Лекарственная форма долутегавира	Доза для приема 1 раз в сутки (мг)	Фармакокинетические параметры Среднее геометрическое значение (90 % ДИ)		
			C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{(0-24)}$ (мкг×ч/мл)	C_{24} (нг/мл)
От 20 до <25	ТППО	50	7,43 (4,13; 13,3)	78,6 (36,8; 171)	1080 (178; 4690)
От 25 до <30	ТППО	50	6,74 (3,73; 12,1)	71,4 (33,2; 154)	997 (162; 4250)
От 30 до <35	ТППО	50	6,20 (3,45; 11,1)	66,6 (30,5; 141)	944 (154; 4020)
≥35	ТППО	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)

ТППО — таблетки, покрытые пленочной оболочкой

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Маннитол
 Целлюлоза микрокристаллическая
 Повидон-К29/32
 Карбоксиметилкрахмал натрия
 Натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Опадрай® II желтый 85F92461:

Поливиниловый спирт (частично гидролизированный)
 Титана диоксид
 Макрогол/полиэтиленгликоль
 Тальк
 Железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 30 таблеток в непрозрачный флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, закрытый термозапечатываемой пленкой с покрытием из полиэтилена и навинчивающейся крышкой из полипропилена с защитой от вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенное Королевство

«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

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

Тел.: +7 495 777-89-00

Факс: +7 495 777-89-01

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

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

Республика Казахстан

ТОО «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07

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

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group

Республика Беларусь

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Российская Федерация

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

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

Республика Армения

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Российская Федерация

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

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

Кыргызская Республика

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Российская Федерация

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

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(002497)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Тивикай 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.