

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тивикай, 10 мг и 25 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующие вещества: долутегравир.

2.1 Общее описание

Долутегравир – противовирусное средство для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), необходимой для цикла репликации ВИЧ.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка 10 мг содержит

активное вещество – долутегравира натрия 10,5 мг (эквивалентно долутегравиру 10 мг)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмала гликолят, натрия стеарилфумарат

Одна таблетка 25 мг содержит

активное вещество – долутегравира натрия 26,3 мг (эквивалентно долутегравиру 25 мг)

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрия крахмала гликолят, натрия стеарилфумарат

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «SV 572» на одной стороне и «10» на другой стороне (для дозировки 10 мг).

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, с гравировкой «SV 572» на одной стороне и «25» на другой стороне (для дозировки 25 мг).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Тивикай показан в сочетании с другими антиретровирусными лекарственными средствами для лечения взрослых, подростков и детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в возрасте от 6 лет и старше и с массой тела не менее 14 кг.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Терапия препаратом Тивикай должна проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Дозировка

Взрослые

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без документально подтвержденной или клинически подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы. Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг (одна таблетка) внутрь один раз в сутки.

Пациенты данной группы должны принимать долутеграvir два раза в сутки при одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами (например, эфавиренз, невирапин, типранавир/ритонавир, или рифампицин). Пожалуйста, обратитесь к разделу 4.5.

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1 с резистентностью (документально подтвержденной или клинически подозреваемой) к препаратам класса ингибиторов интегразы

Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг (одна таблетка) два раза в сутки.

При наличии документально подтвержденной устойчивости, которая включает вторичные мутации Q148 + ≥ 2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, моделирование предполагает, что для пациентов с ограниченными вариантами лечения (менее 2 активных веществ) возможно рассмотреть увеличение дозы, вследствие их повышенной устойчивости к нескольким классам препаратов (см. раздел 5.2).

Решение применять долутеграvir у таких пациентов должно быть принято с учетом устойчивости к ингибиторам интегразы (см. раздел 5.1).

Подростки от 12 лет и старше, до 18 лет и весом не менее 20 кг.

Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки, инфицированных ВИЧ-1 без резистентности к ингибиторам интегразы. В качестве альтернативы, при желании, можно принимать 25 мг два раза в день (см. Раздел 5.2). Недостаточно данных для рекомендации по дозировке долутегравира у подростков с устойчивостью к ингибиторам интегразы.

Дети от 6 лет и старше, до 12 лет и весом не менее 14 кг. Рекомендуемую дозу долутегравира для детей (от 6 до 12 лет и массой тела не менее 14 кг), инфицированных ВИЧ-1 без резистентности к ингибиторам интегразы, определяют в зависимости от массы тела ребенка. Рекомендации по дозировке в зависимости от массы тела представлены в таблице 1 (см. Раздел 5.2).

Таблица 1. Рекомендации по дозировке для детей

Масса тела (кг)	Доза
От 14 до менее 20	40 мг один раз в сутки
От 20 или более	50 мг один раз в сутки

В качестве альтернативы, при желании, доза может быть разделена поровну на 2 приема, при этом одна доза принимается утром, а другая - вечером (см. Таблицу 2 и раздел 5.2).

Таблица 2. Альтернативные педиатрические рекомендации по дозировке таблеток, покрытых пленочной оболочкой

Масса тела (кг)	Доза
От 14 до менее 20	20 мг два раза в сутки

От 20 или более	25 мг два раза в сутки
-----------------	------------------------

Недостаточно данных для рекомендации по дозировке долутегравира у детей с устойчивостью к ингибиторам интегразы.

Пропущенные дозы

Если пациент пропустил очередной прием дозы препарата Тивикай, он должен принять пропущенную дозу как можно скорее, при условии, что время до следующего приема препарата составляет более 4 часов. Если время до следующей дозы составляет менее 4 часов, пациент не должен принимать пропущенную дозу, а возобновить обычный режим приема препарата.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Существует ограниченное количество данных по применению долутегравира у пациентов в возрасте от 65 лет и старше. Отсутствуют доказательства того, что пожилым пациентам требуется коррекция дозы по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами (см. раздел 5.2).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (классы А или В по шкале Чайльд-Пью). Отсутствуют данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайльд-Пью), поэтому такие пациенты должны с осторожностью применять долутегравира (см. раздел 5.2).

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (с клиренсом креатинина (КК) < 30 мл/мин, не находящихся на диализе). Ограниченные данные доступны для пациентов, получающих лечение диализом, хотя в данной группе не ожидаются изменения в фармакокинетике (см. раздел 5.2).

Способ применения

Препарат принимают внутрь.

Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи (см. раздел 5.2). При наличии устойчивости к ингибиторам интегразы, Тивикай следует принимать во время приема пищи для усиления интенсивности воздействия (особенно у пациентов с мутациями Q148) (см. раздел 5.2).

Чтобы снизить риск удушья, пациенты не должны проглатывать более одной таблетки за раз, и, по возможности, детям с массой тела от 14 до 20 кг следует предпочтительно принимать диспергируемые таблетки.

4.3 Противопоказания

- Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата., 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).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Несмотря на доказательства того, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, исключать этот риск полностью нельзя. Для предотвращения передачи инфекции следует соблюдать меры предосторожности в соответствии с национальными требованиями.

Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение

Решение о применении долутегравира при наличии резистентности к ингибиторам интегразы необходимо принимать с учетом того, что при этом значительно уменьшается активность долутегравира в отношении вирусных штаммов, несущих вторичные мутации Q148 + ≥ 2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Степень, в которой долутегравир обеспечивает дополнительную эффективность при наличии такой резистентности к ингибиторам интегразы, остается неясной.

Реакции гиперчувствительности

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности при приеме долутегравира, которые характеризовались сыпью, системными нарушениями, а иногда дисфункцией органов, включая тяжелые реакции печени. При возникновении признаков или симптомов гиперчувствительности (включая, но не ограничиваясь, сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающуюся повышением печеночных ферментов, лихорадку, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, поражения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, эозинофилию, ангионевротический отек) необходимо немедленно прекратить прием долутегравира и других лекарственных препаратов, предположительно способных вызвать подобные реакции. Следует контролировать клиническое состояние пациента, в том числе показатели печеночных аминотрансфераз и билирубина. Задержка прекращения лечения долутегравиrom или другими лекарственными средствами, которые могли бы вызвать подобные реакции, после развития гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни аллергической реакции.

Синдром реактивации иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время приема комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены, которые могут вызвать серьезные клинические заболевания или ухудшение симптомов. Обычно, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев с начала кАРТ. Подходящими примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. Должна быть дана оценка любым симптомам воспаления и при необходимости назначено их лечение. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как Болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), возникающих при иммунной реактивации; однако, сообщаемое время их начала варьируется в достаточно широком диапазоне, и такие явления могут встречаться спустя много месяцев после начала лечения.

У некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С в начале терапии долутегравиrom наблюдалось повышение биохимических показателей печени, соответствующих синдрому восстановления иммунитета. Рекомендуется наблюдение за биохимическими показателями печени у пациентов с коинфекцией гепатитом В и/или С. С осторожностью следует начинать лечение долутегравиrom у пациентов с коинфекцией гепатита В на начальном этапе проведения терапии гепатита В или для сохранения ее эффективности (обратитесь к протоколу лечения) (см. раздел 4.8).

Оппортунистические инфекции

Следует информировать пациентов о том, что долутегравиrom или любая другая антиретровирусная терапия не излечивают ВИЧ-инфекцию, у них все еще могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому, пациенты должны находиться под пристальным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения заболеваний, связанных с ВИЧ.

Взаимодействие с лекарственными препаратами

При наличии устойчивости к ингибиторам интегразы следует избегать факторов, которые снижают экспозицию долутегравиrom. К ним относятся совместное применение препаратов, снижающих экспозицию долутегравиrom (например, антацидные средства, содержащие магний/алюминий, пищевые добавки, содержащие железо и кальций, поливитамины и индуцирующие агенты, этравирин (без усиления ингибиторов протеазы), типранавир/ритонавир, рифампицин, зверобой и некоторые противоэпилептические препараты) (см. раздел 4.5).

Долутегравиrom повышает концентрацию метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении одновременного приема долутегравиrom и метформина для поддержания контроля гликемии (см. раздел 4.5). Метформин выводится почками, поэтому важно контролировать функцию почек при одновременном приеме с долутегравиrom. Данная комбинация может увеличить риск лактоацидоза у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени (стадия 3а, клиренс креатинина [КК] 45-59 мл/мин), поэтому рекомендуется ее назначать с осторожностью. Необходимо тщательно рассмотреть возможность снижения дозы метформина.

Остеонекроз

Хотя полагают, что этиология является многофакторной (включая применение кортикостероидов, бисфосфанатов, употребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, повышенный индекс массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось особенно у пациентов с прогрессирующим заболеванием ВИЧ и/или длительным приемом КАРТ. Следует рекомендовать пациентам обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах, скованность в суставах или затруднение в движениях.

Вес и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение веса и уровня липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут частично быть связаны с контролем над болезнями и образом жизни. Что касается липидов, то в некоторых случаях есть доказательства лечебного эффекта, тогда как в отношении увеличения веса нет убедительных доказательств, связанных с каким-либо конкретным лечением. Для мониторинга липидов и глюкозы в крови следует руководствоваться установленными рекомендациями по лечению ВИЧ. Нарушения липидов следует лечить в соответствии с клинической практикой.

Ламивудин и долутегравир

Схема приема двух препаратов: долутегравир 50 мг один раз в сутки и ламивудин 300 мг один раз в сутки, изучалась в двух крупных рандомизированных и слепых исследованиях, GEMINI 1 и GEMINI 2 (см. раздел 5.1). Данная схема подходит только для лечения ВИЧ-1-инфекции, при отсутствии известной или предполагаемой устойчивости к классу ингибиторов интегразы или ламивудину.

Вспомогательные вещества

Тивикай содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически «не содержит натрия».

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Действие других лекарственных препаратов на фармакокинетику долутегравира

Следует избегать всех факторов, снижающих воздействие долутегравира, при наличии устойчивости к классу интегразы.

Долутегравир метаболизируется главным образом через UGT1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-гликопротеина (P-gp) и белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP); таким образом, лекарственные препараты, индуцирующие данные ферменты могут снизить концентрацию долутегравира в плазме и уменьшить терапевтическое действие долутегравира (см. таблицу 3). При одновременном приеме долутегравира и других лекарственных препаратов, ингибирующих указанные ферменты возможно увеличение концентрации долутегравира в плазме крови (см. таблицу 3).

Всасывание долутегравира уменьшается с помощью некоторых противокислотных препаратов (см. таблицу 3).

Действие долутегравира на фармакокинетику других лекарственных средств

В условиях *in vivo* долутегравир не оказывал влияния на мидазолам, показатель цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). На основании данных *in vivo* и/или *in vitro*, не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных препаратов, являющихся субстратами любого основного фермента или транспортера, таких как CYP3A4, CYP2C9 и P-gp (для дополнительной информации см. раздел 5.2).

В условиях *in vitro* долутегравир ингибировал почечный белок-транспортер органических анионов 2 (OAT2) и белок-транспортер экстрезии лекарственных препаратов и токсинов (MATE-1). В условиях *in vivo* у пациентов наблюдалось снижение клиренса креатинина на 10-14% (секреторная фракция зависит от транспорта OAT2 и MATE-1). В условиях *in vivo* долутегравир может повышать концентрации лекарственных препаратов в плазме крови, выведение которых зависит от OAT2 и/или MATE-1 (например, фампридин [также известный как дальфампридин], метформин) (см. таблицу 3).

В условиях *in vitro* долутегравир ингибировал поглощение почками транспортеров органических анионов (OAT1) и OAT3. На основании отсутствия влияния на фармакокинетику в условиях *in vivo* OAT субстрата тенофовира, можно сделать вывод, что ингибирование OAT1 *in vivo* маловероятно. Ингибирование OAT3 не изучалось в

условиях *in vivo*. Долутегравир может повысить концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, выведение которых зависит от ОАТЗ.

Установленные и теоретические взаимодействия с отдельными антиретровирусными и другими лекарственными препаратами перечислены в таблице 3.

Таблица взаимодействия

Взаимодействия между долутегравиrom и другими одновременно принимаемыми лекарственными препаратами, перечислены в таблице 3 (увеличение указано как «↑», уменьшение как «↓», без изменений как «↔»), площадь под кривой зависимости концентрации от времени как «AUC», максимальная наблюдаемая концентрация как «C_{max}», концентрации в конце интервала дозирования – «C_t»).

Таблица 3: Лекарственные взаимодействия

Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации по одновременному применению
Антиретровирусные лекарственные препараты		
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Этравирин ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы снижал концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендованная доза долутегравира для пациентов, принимающих этравирин без усиленных ингибиторов протеазы, составляет 50 мг два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. Не рекомендуется прием долутегравира пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы (ИНИ), принимающим этравирин без одновременного приема атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира (см. далее в таблице).
Лопинавир / ритонавир + этравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется.

Дарунавир / ритонавир + этравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Эфавиренз ↔ (исторические группы контроля) (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	У взрослых доза долутегравира при одновременном применении с препаратом эфавиренз составляет 50 мг два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу в соответствии с массой тела два раза в сутки. При наличии устойчивости к классу интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя эфавиренз (см. раздел 4.4).
Невирапин	Долутегравир ↓ (не изучалось, вследствие индукции ожидается снижение воздействия, аналогичное тому, которое наблюдается с эфавирензом)	У взрослых доза долутегравира при одновременном приеме с невирапином составляет 50 мг два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу в соответствии с массой тела два раза в сутки. При наличии устойчивости к классу интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя невирапин (см. раздел 4.4).
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Рилпивирин ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Тенофовир ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы</i>		

Атазанавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Атазанавир ↔ (исторические группы контроля) (ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется. Нельзя принимать Тивикай в дозе более 50 мг два раза в сутки при одновременном применении с атазанавиром (см. раздел 5.2) в связи с недостатком соответствующих данных.
Атазанавир / ритонавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется. Нельзя принимать Тивикай в дозе более 50 мг два раза в сутки при совместном применении с атазанавиром (см. раздел 5.2) в связи с недостатком соответствующих данных.
Типранавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% (индукция ферментов UGT 1A1 и CYP3A)	У взрослых рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при одновременном приеме с типранавиром / ритонавиром. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу в соответствии с массой тела два раза в сутки. При наличии устойчивости к классу ингибиторов интегразы следует избегать прием данной комбинации. (см Раздел 4.4)
Фосампренавир + ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется при отсутствии устойчивости к классу ингибиторов интегразы. При наличии устойчивости к классу ингибиторов интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя фосампренавир/ритонавир.
Дарунавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38%	Коррекция дозы не требуется.

	(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	
Лопинавир / ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	Коррекция дозы не требуется.
Другие противовирусные средства		
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _t ↑ 8% Боцепревир ↔ (исторические группы контроля)	Коррекция дозы не требуется.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не менял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Долутегравир не менял концентрацию даклатасвира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Другие средства		
<i>Блокаторы калиевых каналов</i>		
Фампридин (также известный как дальфампридин)	Фампридин ↑	Совместное применение с долутегравиром может вызвать судороги из-за увеличения концентрации фампридина в плазме посредством ингибирования переносчика OCT2; совместное применение не изучалось. Совместное применение фампридина с долутегравиром противопоказано.
<i>Противосудорожные препараты</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	У взрослых рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с карбамазепином составляет 50 мг два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу в соответствии с массой тела

		два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы, по возможности, следует использовать препараты, альтернативные карбамазепину.
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (не изучалось, вследствие индукции ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение, аналогичное снижению воздействия, наблюдаемому при одновременном приеме с карбамазепином)	У взрослых рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с данными индукторами метаболизма составляет 50 мг два раза в сутки. Детям необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ИНИ, по возможности, следует использовать альтернативные комбинации без индукторов метаболизма.
<i>Антимикотики группы азолов</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Посаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Не требуется коррекция дозы. На основании данных, полученных по другим ингибиторам CYP3A4, не ожидается заметного увеличения.
<i>Растительные лекарственные средства</i>		
Зверобой	Долутегравир ↓ (не изучалось, вследствие индукции ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение, аналогичное снижению воздействия, наблюдаемому при одновременном приеме с карбамазепином)	У взрослых рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с зверобоем составляет 50 мг два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную в соответствии с массой тела два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ИНИ, по возможности, следует использовать альтернативные комбинации без зверобоя.
<i>Антациды и пищевые добавки</i>		
Антациды, содержащие магний или алюминий	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72%	Антациды, содержащие магний или алюминий должны приниматься отдельно от времени приема долутегравира

	(комплексное связывание с поливалентными ионами)	(минимум за 6 часов до приема или за 2 часа после).
Пищевые добавки кальция	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Пищевые добавки содержащие кальций и/или железа, а также мультивитамины должны приниматься отдельно от времени приема долутеграви́ра (минимум за 6 часов до приема или за 2 часа после).
Пищевые добавки железа	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (комплексное связывание с поливалентными ионами)	
Мультивитамины	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Коррекция дозы не требуется
<i>Гипогликемические препараты</i>		
Метформин	Метформин ↑ При одновременном применении с долутеграви́ром в дозе 50 мг 1 раз в сутки: Метформин AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% При одновременном применении с долутеграви́ром в дозе 50 мг 2 раза в сутки: Метформин AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина на начальном этапе и на стадии завершения одновременного приема долутеграви́ра и метформина для поддержания контроля гликемии. У пациентов с нарушением функции почек умеренной степени следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина при одновременном приеме с долутеграви́ром из-за повышенного риска развития лактатацидоза у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени, вызванного

		увеличением концентрации метформина (раздел 4.4).
<i>Антимикобактериальные препараты</i>		
Рифампицин	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% Cτ ↓ 72% (индукция ферментов UGT1 A1 и CYP3A)	У взрослых рекомендуемая доза долутеграви́ра при одновременном приеме с рифампицином составляет 50 мг два раза в сутки, при отсутствии устойчивости к классу интегразы. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу в соответствии с массой тела два раза в сутки. При наличии устойчивости к классу ингибиторов интегразы следует исключить прием данной комбинации. (см Раздел 4.4)
Рифабутин	Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% Cτ ↓ 30% (индукция ферментов UGT1 A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) и норэргестромин (НГ)	Долутеграви́р ↔ ЭЭ ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% НГ ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Долутеграви́р не оказал действие на фармакодинамику лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона. Не требуется коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном приеме с долутеграви́ром.
<i>Анальгетики</i>		
Метадон	Долутеграви́р ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% Cτ ↓ 1%	Коррекция дозы не требуется.

Дети

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны быть проинформированы о потенциальном риске дефектов нервной трубки при приеме долутегравира (см. ниже), включая рассмотрение эффективных мер контрацепции.

Если женщина планирует беременность, следует обсудить с пациенткой преимущества и риски продолжения лечения долутегравиrom.

Беременность

Имеющийся опыт наблюдения за исходами родов в Ботсване показывает небольшое увеличение дефектов нервной трубки; 7 случаев из 3591 родов (0,19%; 95% ДИ 0,09%, 0,40%) у матерей, принимавших схемы, содержащие долутегравиr во время зачатия, по сравнению с 21 случаем в 19361 родах (0,11%: 95% ДИ 0,07%, 0,17%) женщинам подвергались схемам без долутегравира во время зачатия.

Частота дефектов нервной трубки в общей популяции колеблется от 0,5 до 1 случая на 1000 живорождений (0,05-0,1%). Большинство дефектов нервной трубки возникают в течение первых 4 недель эмбрионального развития после зачатия (примерно через 6 недель после последней менструации). Если беременность подтверждается в первом триместре во время приема долутегравира, следует обсудить с пациенткой преимущества и риски продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другую схему антиретровирусной терапии, принимая во внимание гестационный возраст и критический период развития дефекта нервной трубки.

Данные, проанализированные из реестра антиретровирусных беременных, не указывают на повышенный риск серьезных врожденных дефектов у более чем 600 женщин, подвергшихся воздействию долутегравира во время беременности, но в настоящее время их недостаточно для снижения риска дефектов нервной трубки.

В исследованиях репродуктивной токсичности животных не было выявлено никаких неблагоприятных последствий для развития, включая дефекты нервной трубки (см. Раздел 5.3). Было показано, что долутегравиr проникает через плаценту у животных.

Более 1000 исходов от воздействия во втором и третьем триместре беременности не указывают на повышенный риск фето / неонатальной токсичности. Долутегравиr можно использовать во втором и третьем триместре беременности, когда ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Лактация

Долутегравиr в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Недостаточно информации о влиянии долутегравира на новорожденных / младенцев.

ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется ни при каких обстоятельствах кормить грудью своих младенцев, чтобы избежать передачи ВИЧ.

Фертильность

Нет данных о влиянии долутегравира на мужскую или женскую фертильность. Исследования на животных не показывают влияния долутегравира на мужскую или женскую фертильность (см. Раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Пациентов следует проинформировать о том, что во время терапии долутегравиrom сообщалось об ощущениях головокружения. При оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами следует учитывать его клиническое состояние, а также профиль нежелательных реакций долутегравира.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее тяжелой нежелательной реакцией, наблюдаемой у отдельных пациентов, была реакция гиперчувствительности, которая включала сыпь и тяжелые поражения печени (см. раздел 4.4). Во время приема долутегавира наиболее частыми нежелательными реакциями были тошнота (12%), диарея (18%) и головная боль (13%).

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $< 1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*)

Табличный перечень нежелательных реакций

Таблица 4. Нежелательные реакции

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность (см. раздел 4.4)
	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета (см. раздел 4.4)**
Психические нарушения	Часто	Бессонница
	Часто	Необычные сновидения
	Часто	Депрессия
	Часто	Беспокойство
	Нечасто	Суицидальные мысли*, попытка суицида* *особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
	Очень часто	Диарея
	Часто	Рвота
	Часто	Метеоризм
	Часто	Боль в верхней части живота
	Часто	Боль в области желудка
	Часто	Дискомфорт в области желудка
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатит
	Редко	Острая печеночная недостаточность***
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
	Часто	Зуд
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия
	Нечасто	Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Утомляемость

Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровней активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ)
	Часто	Увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК)

** см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций»

*** в комбинации с повышенным уровнем трансаминаз

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели приема долутегавира наблюдалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось на протяжении 48 недель. Среднее изменение от исходного значения составило 9.96 мкмоль/л через 48 недель терапии. Повышение уровня креатинина было сопоставимо с различными режимами фоновой терапии. Данное изменение не считают клинически значимым, поскольку оно не отражает изменение скорости клубочковой фильтрации.

Сопутствующая инфекция в виде гепатита В или С

В исследованиях фазы III разрешалось участвовать пациентам с ко-инфекцией гепатита В и/или С при условии, что исходные биохимические показатели функции печени не превышали верхнюю границы нормы (ВГН) более чем в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с ко-инфекцией гепатита В и/или С был аналогичен наблюдаемому у пациентов без сопутствующей инфекции в виде гепатита В или С, хотя частота отклонений от нормы показателей АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С во всех группах, получающих терапию. В начале терапии долутегавиром у некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С, особенно у тех, которым ранее была отменена терапия гепатита В, наблюдалось повышение биохимических показателей печени, соответствующее синдрому восстановления иммунитета (см. раздел 4.4).

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) 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

Масса тела и уровень липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии (см. Раздел 4.4).

Дети

Ограниченные данные о применении у детей и подростков (в возрасте от 6 до 18 лет и весом не менее 14 кг), указывают на отсутствие дополнительных типов нежелательных реакций, кроме тех, которые наблюдались во взрослой популяции.

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.

Государство — член Евразийского экономического союза

Российская Федерация

Адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Адрес: 010000, г. Нур-Султан, ул. А.Иманова, 13 (4 этаж)

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

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 17 299-55-14

Факс: +375 17 299-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Армения

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4

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

Тел.: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: pharm.am

4.9 Передозировка

В настоящее время существует ограниченный опыт передозировки долутегавира.

Ограниченный опыт приема однократных повышенных доз (до 250 мг у здоровых пациентов) не обнаружил каких-либо специфических симптомов или признаков, отличных от тех, которые перечислены в качестве нежелательных реакций.

Дальнейшее лечение пациента от передозировки должно проводиться в соответствии с клиническими показаниями или рекомендациями Национального токсикологического

центра, при их наличии. Отсутствует специфическое лечение при передозировке долутегравира. В случае передозировки, пациенту, при необходимости, следует оказать поддерживающее лечение с надлежащим медицинским наблюдением. Поскольку долутегравиры в большом количестве связываются с белками плазмы крови, маловероятно, что его в значительных объемах можно вывести из организма методом диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Противовирусные препараты системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Интегразы ингибиторы. Долутегравиры. Код АТХ J05AJ03

5.1.1. Механизм действия

Долутегравиры ингибируют интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), необходимой для цикла репликации ВИЧ.

5.1.2. Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность in vitro

Значение ИК₅₀ долутегравира для различных лабораторных штаммов с использованием моноклеарных клеток периферической крови (МКПК) составило 0.5 нМ, а при использовании клеток МТ-4 находилось в диапазоне 0.7-2 нМ. Аналогичное значение ИК₅₀ наблюдалось для клинических изолятов без каких-либо существенных отличий между подтипами; на панели из 24 изолятов ВИЧ-1 филогенетических ветвей 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 3 изолятов ВИЧ-2 составило 0.18 нМ (диапазон 0.09-0.61).

Противовирусная активность в комбинации с другими противовирусными препаратами

Отсутствовал антагонизм в условиях *in vitro* при применении долутегравира и других антиретровирусных исследуемых препаратов: ставудина, абакавира, эфавиренза, невирапина, лопинавира, ампренавира, энфувиртида, маравирока и ралтегравира. Кроме того, не наблюдалось антагонизма адефовира к долутегравиру, а рибавирин не оказал заметного действия на активность долутегравира.

Влияние сыворотки человека

В 100% сыворотки крови человека, среднее значение кратности сдвига активности долутегравира составило 75, в результате чего ИК₉₀ с поправкой на белок составило 0.064 мкг/мл.

Резистентность

Резистентность в условиях in vitro

Развитие резистентности *in vitro* изучали с помощью серийного пассажа. При использовании лабораторного штамма ВИЧ-1 III во время пассажа продолжительностью 112 дней полученные мутации развивались медленно, с заменами в положениях S153Y и F, что в результате привело к максимальному 4-кратному изменению чувствительности (диапазон 2-4). Селекции данные мутации отсутствовали у пациентов, принимавших долутегравиры в клинических исследованиях. При использовании штамма NL432 были получены мутации E92Q (кратности изменения (КИ) 3) и G193E (КИ 3). Данные мутации были выделены у пациентов с ранее существовавшей резистентностью к ралтегравиру, получавших терапию долутегравирами (перечислены как вторичные мутации при приеме долутегравира).

В дальнейших экспериментах с селекцией, с использованием клинических изолятов

подтипа В, обнаружена мутация R263K во всех пяти изолятах (после 20 недель и далее). В изолятах подтипа С (n = 2) и А/Г (n = 2) замещение интегразы R263K было получено в одном изоляте, а G118R - в двух изолятах. Сообщалось о мутации R263K у двух отдельных пациентов с изолятами подтипа В и подтипа С, ранее получавших антиретровирусную терапию в программе клинических исследований и не получавших ингибиторы интегразы, но без влияния на чувствительность к долутегравиру *in vitro*. Мутация G118R снижает чувствительность к долутегравиру в сайт-направленных мутантах (КИ 10), но у пациентов, принимавших долутегравиры в программе исследований фазы III она не обнаружена.

Первичные мутации к ралтегравиру/элвитегравиру (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q, T66I) не оказали влияние в условиях *in vitro* на чувствительность долутегравира в качестве одиночных мутаций. Когда мутации, указанные в качестве вторичных, связанных с ингибитором интегразы (для ралтегравира/элвитегравира), прибавляют к первичным мутациям (исключая Q148) в экспериментах с сайт-направленными мутациями, то чувствительность к долутегравиру не меняется (КИ < 2 по сравнению с вирусом дикого типа), за исключением случаев мутации Q148, когда в комбинации определенных вторичных мутаций кратность изменения составила 5-10 или более. Влияние мутаций Q148 (H/R/K) также проверено в экспериментах по пассажу с сайт-направленными мутациями. При серийном пассаже штамма NL432, начиная с сайт-направленных мутантов, содержащих мутации N155H или E92Q, не наблюдалось дальнейшей селекции резистентности (КИ осталась без изменений и находится около 1). В отличие от этого, при пассаже, начинающемся с мутантов, содержащих мутацию Q148H (КИ 1) наблюдались различные вторичные мутации с последующим увеличением КИ до показателя > 10.

Клинически значимое пороговое значение фенотипической резистентности (КИ в сравнении с вирусом дикого типа) не определен, более лучшим прогностическим фактором результата была генотипическая резистентность.

Анализ на чувствительность к долутегравиру проведен на семьсот пяти изолятах, резистентных к ралтегравиру, которые были получены от пациентов, принимавших ралтегравиры. Долутегравиры имеют КИ менее и равно 10 в отношении 94% из 705 клинических изолятов.

Резистентность в условиях in vivo

У ранее не получавших терапию пациентов, принимающих долутегравиры + 2 НИОТ (нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы) в рамках исследований Фазы IIb и Фазы III, не наблюдалось развитие резистентности к классам ингибиторов интегразы или НИОТ (n = 1118, последующее наблюдение в течение 48-96 недель).

У пациентов, имеющих неудачный опыт предыдущих терапий, но не принимавших ранее ингибиторы интегразы (исследование SAILING), замены, связанные с приемом ингибиторов интегразы, имели место у 4 из 354 пациентов, получавших долутегравиры (последующее наблюдение в течение 48 недель) в комбинации с назначенным исследователем режимом фоновой терапии (РФТ). Из указанных четырех пациентов у двоих была уникальная замена R263K в гене интегразы с максимальной КИ 1.93, у одного пациента была полиморфная замена интегразы V151V/I с максимальной КИ 0.92, и еще у одного пациента ранее существовали мутации интегразы, в связи с чем предполагается, что он ранее принимал ингибиторы интегразы или был инфицирован вирусом, резистентным к ингибиторам интегразы. Мутация R263K была также выявлена в условиях *in vitro* (см. выше).

При наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (исследование VIKING-3), следующие мутации были получены через 24 недели у 32 пациентов с неудачным опытом предыдущих терапий, установленном в соответствии с протоколом, и с парными генотипами (все получали долутегравир 50 мг два раза в сутки + оптимизированная фоновая терапия): 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). Возникающая во время лечения резистентность к ингибиторам интегразы, обычно, имела место у пациентов с мутацией Q148 в анамнезе (на исходном уровне или в анамнезе). У пяти других исследуемых пациентов был неудачный опыт предыдущих терапий, установленный между 24 и 48 неделями, 2 из этих 5 имели мутации, возникшие во время лечения. Наблюдались следующие возникающие при лечении мутации или их сочетания: L74I (n = 1), N155H (n = 2).

В исследовании VIKING-4 изучалось применение долутегравира (совместно с оптимизированной фоновой терапией) у 30 пациентов с первичной генотипической устойчивостью к ингибиторам интегразы на этапе скрининга. Мутации, наблюдаемые во время лечения, соответствовали мутациям в исследовании VIKING-3.

У педиатрических пациентов с предыдущей неудачной терапией, но не относящихся к классу интегразы, замена ингибитора интегразы G118R наблюдалась у 5/159 пациентов, получавших долутегравир в сочетании с выбранной исследователем фоновой схемой. Из этих пяти у 4 участников были дополнительные замены, связанные с интегразой, а именно: L74M, E138E / K, E92E / Q и T66I. У четырех из 5 участников с появляющимся G118R были фенотипические данные. Долутегравир FC (изменение в разы по сравнению с вирусом дикого типа) для этих четырех участников варьировало от 6 до 25 раз.

Влияние на показатели электрокардиограммы

Не наблюдалось существенного влияния на интервал QTc при приеме долутегравира в дозах, примерно в 3 раза превышающих дозу, применяемую в клинической практике.

5.1.3. Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты, ранее не получавшие терапию

Эффективность долутегравира у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших терапию, основана на анализе данных двух международных, рандомизированных, двойных слепых, исследований с активным контролем SPRING-2 (ING113086) и SINGLE (ING114467), продолжительностью 96 недель. Дополнительные подтверждения получены в открытом, рандомизированном исследовании с активным контролем FLAMINGO (ING114915), продолжительностью 96 недель, и в открытой фазе исследования SINGLE длительностью до 144 недель. Эффективность долутегравира в комбинации с ламивудином у взрослых подтверждена данными первичной конечной точки на 48 неделе в двух аналогичных, рандомизированных, многоцентровых, двойных слепых, исследованиях GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), продолжительностью 148-недель, цель которых доказать, что эффективность исследуемого препарата не уступает контрольному.

В исследовании SPRING-2 были рандомизированы 822 взрослых пациента, которые получали не менее одной дозы долутегравира 50 мг один раз в сутки или ралтегравир (RAL) 400 мг два раза в сутки, в обоих случаях с приемом абакавира / ламивудина (ABC/3TC) или тенофовира / эмтрицитабина (TDF/FTC). В начале исследования средний возраст пациентов составлял 36 лет, 14% участников были женского пола, 15% не относились к европеоидной расе, 11% имели сопутствующую инфекцию гепатита В

и/или С, у 2% установлен класс С в соответствии с классификацией Центра по контролю и предупреждению заболеваний США (CDC). Перечисленные характеристики были аналогичны во всех группах пациентов.

В исследовании SINGLE были рандомизированы 833 пациента, которые получали не менее одной дозы долутегравира 50 мг один раз в сутки, в комбинации с абакавир-ламивудин с фиксированной дозой (DTG + ABC/3TC) или в комбинации эфавиренз/тенофовир/эмтрицитабин с фиксированной дозой (EFV/TDF/FTC). В начале исследования средний возраст пациентов составлял 35 лет, 16% участников были женского пола, 32% не принадлежали европеоидной расе, 7% имели сопутствующую инфекцию гепатита С, у 4% установлен класс С в соответствии с классификацией CDC. Перечисленные характеристики были аналогичны во всех группах пациентов.

Первичная конечная точка и другие результаты SPRING-2 и SINGLE, полученные на 48 неделе (включая результаты по ключевым исходным ковариатам) представлены в таблице 5.

Таблица 5. Ответ, полученный в исследованиях SPRING-2 и SINGLE через 48 недель (алгоритм моментального снимка, < 50 копий/мл)

	SPRING-2		SINGLE	
	Долутеграви р 50 мг один раз в сутки + 2 НИОТ N = 411	RAL 400 мг два раза в сутки + 2 НИОТ N = 411	Долутеграви р 50 мг + ABC/3TC один раз в сутки N=414	EFV/TDF/F TC один раз в сутки N=419
РНК ВИЧ < 50 копий/мл)	88%	85%	88%	81%
Разница в лечении*	2.5% (95% ДИ: -2.2%, 7.1%)		7.4% (95% ДИ: 2.5%, 12.3%)	
Отсутствие вирусологическог о ответа †	5%	8%	5%	6%
РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл по исходным ковариатам				
Начальная вирусная нагрузка (копий/мл)				
≤ 100,000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
> 100,000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
CD4+ (клеток/ мм3) на начальном уровне				
< 200	43 / 55 (78%)	34 / 50 (68%)	45 / 57 (79%)	48 / 62 (77%)
от 200 до < 350	128 / 144 (89%)	118 / 139 (85%)	143 / 163 (88%)	126 / 159 (79%)
≥ 350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
Основная терапия				

НИОТ				
ABC/ЗТС	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	Не применимо	Не применимо
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	Не применимо	Не применимо
Пол				
Мужской	308 / 348 (89%)	305 / 355 (86%)	307 / 347 (88%)	291 / 356 (82%)
Женский	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
Расовая принадлежность				
Европеоидная	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афроамериканцы / Африканцы / Другие	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
Возраст (лет)				
< 50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥ 50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
Среднее изменение CD4 от исходных значений	230	230	246‡	187‡
<p>* Скорректировано с учетом исходных факторов стратификации † Включая пациентов, которые перешли на новый режим фоновой терапии (РФТ) или измененный РФТ не разрешен протоколом или из-за недостаточной эффективности до наступления 48 недели (только для SPRING-2), и пациентов, которые прекратили терапию до наступления 48 недели по причине отсутствия или снижения эффективности, и пациентов с показателем ≥ 50 копий на 48 неделе. ‡ Скорректированная средняя разница в лечении была статистически значимой (p < 0.001)</p>				

На 48 неделе исследования SPRING-2 долутеграви́р был не менее эффективнее, чем ралтеграви́р, а в исследовании SINGLE терапия долутеграви́р + ABC/ЗТС показала лучшие результаты в сравнении с приемом эфавиренз/TDF/FTC (p = 0.003), как указано выше в таблице 4. В исследовании SINGLE среднее время до наступления вирусной супрессии было короче у пациентов, принимавших долутеграви́р (28 дней по сравнению с 84 днями (p < 0.0001, анализ с заранее заданными параметрами и скорректированный по кратности).

На 96 неделе результаты были сопоставимыми с данными, полученными на 48 неделе. В исследовании SPRING-2 долутеграви́р был, по-прежнему, не менее эффективнее, чем ралтеграви́р (вирусная супрессия у 81% пациентов по сравнению с 76% пациентов), при среднем изменении количества CD4: 276 по сравнению с 264 клеток/мм³, соответственно. В исследовании SINGLE, терапия долутеграви́р + ABC/ЗТС, по-прежнему, показывала лучшие результаты по сравнению с приемом EFV/TDF/FTC (вирусная супрессия у 80% пациентов по сравнению с 72% пациентов, разница в лечении 8.0% (2.3, 13.8), p = 0.006, при среднем изменении количества CD4: 325 по сравнению с 281 клеток/мм³, соответственно. На 144 неделе в открытой фазе исследования SINGLE сохранилась вирусная супрессия, при этом результаты в группе с долутеграви́ром +

ABC/3ТС (71%) были лучше, по сравнению с группой, принимавшей EFV/TDF/FTC (63%), разницы в лечении составила 8.3% (2.0, 14.6).

В открытом, рандомизированном исследовании с активным контролем FLAMINGO (ING114915), 484 взрослых, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусную терапию, принимали долутеграви́р в дозе 50 мг один раз в сутки (n = 242) или дарунавир/ритонавир (DRV/r) в дозе 800 мг/100 мг один раз в сутки (n = 242), в обоих случаях с одновременным приемом ABC/3ТС или TDF/FTC. В начале исследования средний возраст пациентов составлял 34 года, 15% пациентов были женского пола, 28% участников не принадлежали к европеоидной расе, 10% имели сопутствующую инфекцию гепатита В и/или С и у 3% установлен класс С в соответствии с классификацией CDC; перечисленные характеристики были аналогичны во всех группах пациентов. На 48 неделе вирусная супрессия (РНК ВИЧ-1 <50 копий /мл) в группе долутеграви́ра (90%) превышала аналогичный показатель в группе с DRV/r (83%). Скорректированная разница в пропорциях и 95% ДИ составили 7.1% (0.9, 13.2), p = 0.025. На 96 неделе вирусная супрессия в группе долутеграви́ра (80%) превышала аналогичный показатель в группе с DRV/r (68%) (скорректированная разницы в лечении [DGT- (DRV+RTV)] составила 12.4%; 95% доверительный интервал: [4.7, 20.2])

В идентичных, рандомизированных, двойных слепых, исследованиях GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), продолжительностью 148 недель, 1433 взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусную терапию были рандомизированы в группу с приемом двух препаратов - долутеграви́ра в дозе 50 мг плюс ламивудина в дозе 300 мг один раз в сутки, или в группу с тремя препаратами - долутеграви́р в дозе 50 мг один раз в сутки и TDF/FTC с фиксированной дозой. В исследование включены пациенты с уровнем РНК ВИЧ-1 в плазме крови от 1000 до 500000 копий/мл. В объединенном анализе на начало исследования средний возраст пациентов составлял 33 года, 15% пациентов были женщины, 32% участников не принадлежали к европеоидной расе, 6% имели сопутствующую инфекцию гепатита С и у 9% установлен класс С в соответствии с классификацией CDC. Приблизительно одна треть пациентов имела подтип инфекции ВИЧ отличный от подтипа В; перечисленные характеристики были аналогичны во всех группах пациентов. На 48 неделе, вирусная супрессия (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе с долутеграви́ром плюс ламивуди́ном была не менее эффективной, чем в группе с долутеграви́ром плюс TDF/FTC, как показано в таблице 6. Результаты объединенного анализа соответствовали результатам отдельных исследований, в которых была достигнута первичная конечная точка (разница в пропорции < 50 копий/мл РНК ВИЧ-1 в плазме крови на неделе 48 на основе алгоритма моментального снимка). Скорректированная разница для исследования GEMINI-1 составила -2.6% (95% ДИ: -6.7; 1.5) и для GEMINI-2 -0.7% (95% ДИ: -4.3; 2.9) с заданным порогом принятия гипотезы 10%, что долутеграви́р в дозе 50 мг плюс ламивуди́н не менее эффективен, чем долутеграви́р в дозе 50 мг один раз в сутки и TDF/FTC.

Таблица 6. Ответ, полученный в исследованиях GEMINI-1 и 2, объединенные данные

	DTG + 3ТС (N = 248) n/N (%)	DTG + TDF/FTC (N = 717) n/N (%)
Все пациенты	655/716 (91)	669/717 (93)
	Скорректированная разница -1.7% (95 ДИ -4.4. 1.1) ^a	
Пациенты с исходной вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1		
≤100 000 копий/мл	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 копий/мл	129/140 (92)	138/150 (92)

Пациенты с CD4+	57%	
≤ 200 клеток/мм ³	50/63 (79)	51/55 (93)
> 200 клеток/мм ³	605/653 (93)	618/662 (93)
Пациенты по подтипам ВИЧ-1		
Подтип В	424/467 (91)	452/488 (93)
Другие подтипы, кроме В	231/249 (93)	217/229 (95)
Возобновление симптомов до 48 недель ^b	6 (<1)	4 (<1)
Среднее изменение количества CD4 на 48 неделе по сравнению с исходным уровнем, клеток/мм ³	224	217
^a С поправкой на факторы стратификации в зависимости от нагрузки: РНК ВИЧ-1 в плазме крови (≤100 000 копий/ мл по сравнению с > 100000 копий/мл) и количество клеток CD4 + (≤ 200 клеток/мм ³ по сравнению с > 200 клеток/мм ³).		
^b Подтвержденные уровни РНК ВИЧ-1 в плазме крови до ≥ 200 копий/мл после предварительно подтвержденной супрессии до < 200 копий/мл.		

Через 96 недель группа долутеграви́р плюс ламивудин (86% с РНК ВИЧ-1 в плазме <50 копий / мл [объединенные данные]) оставалась не хуже группы долутеграви́р плюс тенофовир / эмтрицитабин FDC (90% с РНК ВИЧ-1 в плазме <50 копий / мл. 50 копий / мл [объединенные данные]). Скорректированная разница в пропорциях и 95% ДИ составила -3,4% (-6,7, 0,0). Результаты объединенного анализа соответствовали результатам отдельных исследований, для которых вторичная конечная точка (разница в соотношении <50 копий / мл РНК ВИЧ-1 в плазме на 96 неделе на основе алгоритма моментального снимка для долутеграви́ра плюс ламивудин по сравнению с долутеграви́ром плюс тенофовир / эмтрицитабин FDC). Скорректированные различия -4,9 (95% ДИ: -9,8; 0,0) для GEMINI-1 и -1,8 (95% ДИ: -6,4; 2,7) для GEMINI-2 находились в пределах заранее установленной границы не меньшей эффективности -10%. Среднее увеличение количества CD4 + Т-клеток составило 269 в группе DTG + 3ТС и 259 в группе DTG + FTC / TDF на 96 неделе.

Резистентность, возникающая в ходе терапии у пациентов с неудачным опытом терапии, которые ранее ее не получали

В исследованиях SPRING-2 и FLAMINGO продолжительностью 96 недель и в исследовании SINGLE продолжительностью 144 недель не установлено случаев возникновения первичной устойчивости к ингибиторам интегразы или НИОТ в группах с долутеграви́ром. В отношении групп, получавших препарат сравнения в исследовании FLAMINGO, также не установлено возникновения устойчивости у пациентов, получавших дарунавир/г. В исследовании SPRING-2 терапия оказалась неэффективной у четырех пациентов в группе с RAL имеющих мутации к НИОТ и для одного пациента с устойчивостью к ралтеграви́ру; в исследовании SINGLE неудачная терапия зарегистрирована у шести пациентов в группе с EFV/TDF/FTC, имеющих мутации, связанными с устойчивостью к НИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), у одного пациента развилась мутация к НИОТ. В исследованиях GEMINI-1 и GEMINI-2 продолжительностью 48 недель не установлено ни одного случая возникновения устойчивости к ингибиторам интегразы или НИОТ как в группе с DTG + 3ТС, так и в группе с DTG + TDF/FTC.

Пациенты, имеющие опыт неудачной терапии, но не принимавшие ингибиторы интегразы

В международном многоцентровом, двойном слепом, исследовании SAILING (ING111762) были рандомизированы 719 взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, имевших ранее опыт антиретровирусной терапии (АРТ), они получали долутегравир в дозе 50 мг один раз в сутки или ралтегравир 400 мг два раза в сутки, в качестве фоновой терапии исследователи выбрали схему, состоящую из приема 2 препаратов (включая минимум один с активным веществом). В начале исследования средний возраст пациентов составлял 43 года, 32% пациентов были женского пола, 50% участников не принадлежали к европеоидной расе, 16% имели сопутствующую инфекцию гепатита В и/или С, и у 46% установлен класс С в соответствии с классификацией CDC. В начале исследования все пациенты имели устойчивость к препаратам не менее двух классов АРТ, а 49% пациентов имели устойчивость к препаратам не менее трех классов АРТ.

Результаты на 48 недели (включая результаты по ключевым исходным ковариатам) исследования SAILING представлены в таблице 7.

Таблица 7. Ответ, полученный в исследовании SAILING через 48 недель (алгоритм моментального снимка, < 50 копий/мл)

	DTG в дозе 50 мг один раз в сутки + фоновая терапия N = 354§	RAL в дозе 400 мг два раза в сутки + фоновая терапия N = 361§
РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл	71%	64%
Скорректированная разница в лечении†	7.4% (95% ДИ: 0.7%, 14.2%)	
Отсутствие вирусологического ответа	20%	28%
РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл по исходным ковариатам		
Начальная вирусная нагрузка (копий/мл)		
≤ 50 000 копий/мл	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
> 50 000 копий/мл	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4+ (клеток/мм³) на начальном уровне		6%
< 50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
от 50 до < 200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
от 200 до < 350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥ 350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (72%)
Фоновая терапия		
Показатель генотипической чувствительности* < 2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Показатель генотипической чувствительности* = 2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Применение дарунавира (DRV) в фоновой терапии		
DRV не применялся	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Применение DRV с первичными мутациями к ингибиторам протеазы	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Применение DRV без первичных мутаций к ингибиторам протеазы	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
Пол		
Мужской	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)

Женский	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
Расовая принадлежность		
Европеоидная	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Афроамериканцы и другие	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
Возраст (лет)		
< 50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥ 50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
Подтип ВИЧ		
Клад В	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Клад С	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Другие†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
Среднее увеличение CD4 + Т-лимфоцитов (клеток/мм ³)	162	153
‡ Скорректированный показатель с учетом исходных факторов стратификации § 4 пациента исключены из анализа эффективности из-за расхождения в данных, обнаруженных в одном исследовательском центре * Показатель генотипической чувствительности (GSS) определен как общее число видов АРТ в фоновом режиме, к которым вирусный изолят пациента продемонстрировал восприимчивость на начальном этапе, на основании тестов на генотипическую резистентность. † Другие клады включали: комплекс (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), прочие < 10.		

На 48 неделе исследования SAILING, вирусная супрессия (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) в группе, получавшей препарат Тивикай (71%) была статистически выше, чем в группе, получавшей ралтегравир (64%) (p = 0.03).

В группе с препаратом Тивикай, меньше пациентов имели неудачную терапию при наличии вызванной лечением устойчивости к ингибиторам интегразы (4/354, 1%), по сравнению с группой, получавшей ралтегравир (17/361, 5%) (p = 0.003) (для подробной информации обратитесь к расположенному выше разделу «Резистентность в условиях *in vivo*»).

Пациенты с предыдущим опытом неудачной терапии, которая включала применение ингибитора интегразы (и устойчивость к препаратам класса ингибиторов интегразы)
 В многоцентровом, открытом, неконтролируемом исследовании VIKING-3 (ING112574), взрослые пациенты, инфицированные ВИЧ-1, имеющие ранее неудачный опыт АРТ и устойчивость к ралтегравиру и/или элвитегравиру на момент проведения исследования или в анамнезе, получали препарат Тивикай в дозе 50 мг два раза в сутки с изначально неудачной фоновой терапией, длившейся 7 дней, но затем начиная с 8 дня фоновая АРТ была оптимизирована. В исследование включено 183 пациента: 133 участника с устойчивостью к ингибиторам интегразы (ИИ) на этапе скрининга и 50 участников с подтвержденной устойчивостью в анамнезе (не на этапе скрининга). Прием ралтегравира/элвитегравира было частью текущей неудачной терапии у 98/183 пациентов (у других пациентов частью предшествующего опыта неудачной терапии). В начале исследования средний возраст пациентов составлял 48 лет, 23% пациентов были женского пола, 29% участников не принадлежали к европеоидной расе и 20% имели сопутствующую инфекцию гепатита В и/или С. В начале исследования среднее количество CD4+ составило 140 клеток/мм³, средняя продолжительность предшествующей АРТ составляла 14 лет, у 56% участников установлен класс С в соответствии с классификацией CDC. В начале исследования у пациентов установлена множественная устойчивость к классам АРТ: у 79% к ≥ 2 НИОТ, у 75% к ≥ 1 ННИОТ и у 71% ≥ 2 основных мутаций к ингибиторам интегразы; 62% имели вирус, отличный от

R5.

Среднее изменение показателей РНК ВИЧ в сравнении с исходным уровнем на 8 день (первичная конечная точка) составило $-1.4 \log_{10}$ копий/мл (95% ДИ $-1.3 - -1.5 \log_{10}$, $p < 0.001$). Ответ был связан с мутацией к ИИ, проявившейся в начале исследования, как показано в таблице 8.

Таблица 8. Вирусный ответ (на 8 день) после 7 дней функциональной монотерапии у пациентов, которые принимали RAL/EVG в составе текущей неудачной терапии, исследование VIKING 3

Исходные параметры	DTG в дозе 50 мг два раза в сутки N=88*		
	n	Среднее (стандартное отклонение) содержание РНК ВИЧ-1 в плазме \log_{10} копий/мл	Среднее значение
Группа с полученной в начале исследования мутацией к ИИ, продолжающая прием RAL/EVG (ралтегравир / элвитегравир)			
Первичная мутация отличная от Q148H/K/Ra	48	-1.59 (0.47)	-1.64
Q148+1 вторичная мутация ^b	26	-1.14 (0.61)	-1.08
Q148+ ≥ 2 вторичные мутации ^b	14	-0.75 (0.84)	-0.45
* Из 98 пациентов с RAL/EVG в составе текущей неудачной терапии, 88 имели в начале исследования выявляемые первичные мутации к ИИ, а на 8 день получен результат содержания РНК ВИЧ-1 в плазме для проведения оценки. ^a Включая первичные мутации к ВИ: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q ^b Вторичные мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.			

У пациентов без обнаруженных на начало исследования первичных мутаций (N=60) (то есть применение RAL/EVG не было частью текущей неудачной терапии) установлено снижение вирусной нагрузки на $1.63 \log_{10}$ на 8 день.

По завершению фазы функциональной монотерапии, пациентам, по возможности, была проведена повторная оптимизация фонового лечения. Общая частота ответа, полученная через 24 недели терапии, 69% (126/183), в целом сохранялась и после 48 недель у 116/183 (63%) пациентов с РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (ИТТ-Е (пациенты, получившие хотя бы одну дозу терапии), алгоритм моментального снимка). После исключения пациентов, прекративших терапию вследствие ее неэффективности и тех кто допустил значительные отклонения от протокола (прием неправильной дозы долутегравира, одновременный прием запрещенных препаратов), соответствующая частота ответа составила 75% (120/161, на 24 неделе) и 69% (111/160, на 48 неделе) для пациентов вошедших в «Популяцию с вирусологическим результатом (ВР)».

Частота ответа была ниже в случае наличия мутации Q148 на начало исследования и особенно при наличии ≥ 2 вторичных мутаций, смотрите таблицу 9. Общий показатель чувствительности (OSS) оптимизированной фоновой терапии не был связан с ответом на лечение ни на 24 неделе, ни на 48 неделе.

Таблица 9. Ответ с учетом резистентности на начальном этапе исследования,

VIKING-3. Популяция ВР (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл, алгоритм моментального снимка)

	На 24 неделе (N=161)					На 48 неделе (N=160)
Группа с полученной мутацией к ИИ	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS=>2	Всего	Всего
Без первичной мутации к ИИ ¹	2/2 (100%)	15/20 (75%)	19/21 (90%)	9/12 (75%)	45/55 (82%)	38/55 (69%)
Первичная мутация отличная от Q148H/K/R ²	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 вторичная мутация ³	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 вторичных мутаций ³	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

¹ Резистентность только к ИИ, фенотипическая или в анамнезе.
² N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
³ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I
OSS: комбинированный показатель генотипической и фенотипической резистентности (по данным комплексной оценки Monogram Biosciences)

Среднее изменение количества CD4+ Т-лимфоцитов от исходного уровня в исследовании VIKING-3 составило 61 клеток/мм³ на 24 неделе и 110 клеток/мм³ на 48 неделе.

В двойном слепом, плацебо контролируемом исследовании VIKING-4 (ING116529) 30 взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, с первичной генотипической устойчивостью к ИИ на этапе скрининга, имеющие опыт АРТ, были рандомизированы для приема долутегравира в дозе 50 мг два раза в сутки или плацебо вместе с текущим неэффективной терапией в течение 7 дней, за которыми следовала открытая фаза, в течение которой все участники получали долутеграбир. В начале исследования средний возраст пациентов составлял 49 лет, 20% были женского пола, 58% участников не принадлежали к европеоидной расе и 23% имели сопутствующую инфекцию гепатита В и/или С. Среднее количество CD4+ составило 160 клеток/мм³, средняя продолжительность предшествующей АРТ составляла 13 лет, у 63% участников установлен класс С в соответствии с классификацией CDC. В начале исследования у пациентов установлена множественная резистентность к классам АРТ: у 80% к ≥ 2 НИОТ, у 73% к ≥ 1 ННИОТ и у 67% ≥ 2 основных мутаций к ингибиторам интегразы; 83% имели вирус, отличный от R5. Шестнадцать из 30 пациентов (53%) были носителями вируса Q148. Первичная конечная точка на 8 день исследования показала, что показатели в группе с долутегравиrom в дозе 50 мг два раза в сутки были лучше, чем в группе с плацебо; откорректированная средняя разница в отношении изменения РНК ВИЧ-1 в плазме крови в сравнении с исходным уровнем составила -1.2 log₁₀ копий/мл (95% ДИ -1.5 - -0.8 log₁₀ копий/мл, p < 0.001). Ответы на 8 день в плацебо контролируемом исследовании полностью соответствовали результатам, полученным в исследовании VIKING-3 (без контроля плацебо), включая данные по категориям резистентности к ингибиторам интегразы на исходном уровне. На 48 неделе, 12 из 30 (40%) пациентов имели уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл (ИТТ-Е, алгоритм моментального снимка).

В объединенном анализе результатов исследований VIKING-3 и VIKING-4 (n = 186,

популяция ВР), доля пациентов с РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл на 48 неделе составила 123/186 (66%). РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл установлено у 96/126 (76%) пациентов с отсутствием мутации Q148, у 22/41 (54%) пациентов с мутацией Q148 + 1 вторичной мутацией и у 5/19 (26%) пациентов с мутацией Q148 + ≥ 2 вторичными мутациями.

5.1.4. Дети

В многоцентровом, открытом исследовании фазы I/II (P1093/ING112578), продолжительностью 48 недель оценивали фармакокинетические параметры, безопасность, переносимость и эффективность препарата Тивикай в комбинированных режимах терапии у детей и подростков (в возрасте от 6 до 18 лет), инфицированных ВИЧ-1, имеющих опыт терапии, но ранее не получавших ингибиторы интегразы.

Результаты эффективности (таблица 10) включают участников, которые получали рекомендованные один раз в день дозы таблеток с пленочным покрытием или диспергируемых таблеток.

Таблица 10 Противовирусная и иммунологическая активность на 24-й и 48-й неделе у педиатрических пациентов

	Неделя 24 N = 75		48 неделя N = 66	
	n/N	% (95% CI)	n/N	% (95% CI)
Доля участников с ВИЧ РНК <50 с/мл ^{a, b}	42/75	56 (44.1, 67.5)	43/66	65.2 (52.4, 76.5)
Доля участников с ВИЧ РНК <400 с/мл ^b	62/75	82.7 (72.2, 90.4)	53/66	80.3 (68.7, 89.1)
	Медиана (n)	(Q1, Q3)	Медиана (n)	(Q1, Q3)
Изменение количества CD4 + клеток по сравнению с исходным уровнем (клеток / мм ³)	145 (72)	(-64, 489)	184 (62)	(-179, 665)
Изменение процента CD4 + по сравнению с исходным уровнем	6 (72)	(2.5, 10)	8 (62)	(0.4, 11)
Q1, Q3 = первый и третий квартили соответственно.				
^a Результаты тестирования РНК ВИЧ-1 <200 с / мл с использованием LLOD 200 с / мл в этом анализе были цензурированы до > 50 с / мл.				
^b При анализе использовался алгоритм моментальных снимков.				

У участников с вирусологической неудачей 5/36 приобрели замену ингибитора интегразы G118R. Из этих пяти у 4 участников были дополнительные замены, связанные с интегразой, а именно: L74M, E138E / K, E92E / Q и T66I. У четырех из 5 участников с появляющимся G118R были фенотипические данные. Долутеграви́р FC (изменение в

разы по сравнению с вирусом дикого типа) для этих четырех участников варьировало от 6 до 25 раз.

Европейское агентство по лекарственным средствам отложило обязательство представить результаты исследований препарата Тивикай у детей в возрасте от 4 недель до 6 лет с ВИЧ-инфекцией (см. раздел 4.2 для получения информации об использовании в педиатрии).

Отсутствуют данные о применении у детей долутегравира плюс ламивудина в качестве двухкомпонентного режима терапии.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика долутегравира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов не отличается. Фармакокинетические (ФК) параметры долутегравира варьируются от низкой до умеренной степени. В исследованиях Фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации CV_b% для AUC и C_{max} колебался от ~ 20 до 40 %, а C_t (концентрация в конце интервала между приемами лекарственного средств) – от 30 до 65 % во всех исследованиях. Межиндивидуальная вариабельность ФК долутегравира была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Внутриндивидуальная вариабельность (CV_w⁰%) ниже межиндивидуальной вариабельности.

Не получено однозначного подтверждения биоэквивалентности для таблеток 1 x 50 мг по сравнению с таблетками 5 x 10 мг. Таким образом, дозу 50 мг один раз в сутки не следует принимать в виде пяти таблеток по 10 мг.

5.2.1. Абсорбция

Долутеграбир быстро всасываются после приема внутрь, медиана T_{max} достигается через 2 - 3 часа после приема препарата в форме таблетки.

Пища увеличивает степень и замедляет скорость всасывания долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от содержания пищи: при приеме пищи с низким, средним и высоким содержанием жиров AUC_(0-∞) долутегравира повышается на 33%, 41% и 66%, C_{max} повышается на 46%, 52% и 67%, T_{max} удлиняется до 3, 4 и 5 часов вместо 2 часов при приеме препарата натощак, соответственно. Указанные повышения могут иметь клиническое значение при наличии определенной устойчивости к классу интегразы. Поэтому пациентам, инфицированным ВИЧ с устойчивостью к классу интегразы препарат Тивикай рекомендуется принимать во время приема пищи (см. раздел 4.2).

Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена.

5.2.2. Распределение

Согласно данным, полученным в условиях *in vitro*, долутеграбир в значительной степени (> 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа кажущийся объем распределения долутегравира составляет от 17 до 20 л у пациентов, инфицированных ВИЧ. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависит от его концентрации. Соотношение общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составило в среднем от 0.441 до 0.535, что указывает на минимальную связь радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови. Свободная фракция долутегравира в плазме крови повышается при низкой концентрации сывороточного альбумина (< 35 г/л),

что было отмечено у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени.

Долутегравиры присутствуют в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). У 13, ранее не получавших терапию, пациентов, получающих в стабильном режиме долутегравиры в комбинации с абакавиром/ламивудином, концентрация долутегравира в ЦСЖ составляла в среднем 18 нг/мл (сопоставимо с концентрацией несвязанного препарата в плазме крови и превышает ИК₅₀).

Долутегравиры обнаруживаются в мужских и женских половых путях. АUC в цервикальной жидкости, тканях шейки матки и влагалища составила 6-10% от соответствующего показателя в плазме крови в равновесном состоянии. АUC в сперме составила 7%, а в тканях прямой кишки - 17% от соответствующего показателя в плазме крови в равновесном состоянии.

5.2.3. Биотрансформация

Долутегравиры главным образом метаболизируются посредством глюкуронизации через UGT1A1 с незначительным участием изофермента CYP3A. Долутегравиры являются основным компонентом, циркулирующим в плазме крови; через почки в неизменном виде выводится в небольшом количестве (< 1 % дозы). Пятьдесят три процента от общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде с калом. Неизвестно, происходит ли это за счет полного или частичного всасывания активного вещества или выведением с желчью глюкуронированного конъюгата, который далее может распадаться с образованием исходного соединения в просвете кишечника. Тридцать два процента от общей дозы, принятой внутрь, выводится с мочой в форме эфира глюкуроноидов долутегравира (18.9% от общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3.6% от общей дозы) и метаболита, образующегося при окислении бензильного углерода (3.0% от общей дозы).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

В условиях *in vitro* долутегравиры продемонстрировали отсутствие прямого или слабого ингибирования (ИК₅₀ > 50 мкмоль) ферментов системы цитохрома P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A1 UGT1A1B или UGT2, либо транспортеров Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравиры не индуцировали CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании полученных данных не ожидается влияния долутегравира на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами основных ферментов или транспортеров (см. раздел 4.5).

В условиях *in vitro* долутегравиры не являлись субстратом OATP 1B1, OATP 1B3 или OAT 1 человека.

5.2.4. Элиминация

Период полувыведения долутегравира составляет приблизительно 14 часов. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа кажущийся клиренс при приеме внутрь (CL/F) составляет примерно 1 л/ч у ВИЧ-инфицированных пациентов.

5.2.5. Линейность (нелинейность)

Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной формы. После приема внутрь, долутегравиры в форме таблетки, обычно, показывали нелинейную фармакокинетику с непропорциональным дозе повышением воздействия на плазму крови с 2 до 100 мг, однако, повышение воздействия долутегравира происходит

пропорционально дозе от 25 мг до 50 мг для препарата форме таблеток. При приеме дозы 50 мг два раза в сутки, воздействие препарата в течение 24 ч увеличивалось примерно вдвое, по сравнению с приемом дозы 50 мг один раз в сутки.

5.2.6. Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

В рандомизированном исследовании с подбором доз, пациенты, инфицированные ВИЧ-1, получающие монотерапию долутегравиром (ING11521), продемонстрировали быструю и дозозависимую противовирусную активность со средним снижением концентрации РНК ВИЧ-1 на $2.5 \log_{10}$ на 11 день приема препарата в дозе 50 мг. Данный противовирусный ответ сохранялся в течение 3-4 дней после приема последней дозы в группе пациентов получающих долутегравир в дозе 50 мг.

Фармакокинетическое / фармакодинамическое моделирование с использованием объединенных данных клинических исследований у пациентов с устойчивостью к ингибиторам интегразы показывает, что увеличение дозы с 50 мг два раза в сутки до 100 мг два раза в сутки может повысить эффективность долутегравира у пациентов с устойчивостью к ингибиторам интегразы и с ограниченными вариантами лечения в связи с наличием усиленной множественной устойчивостью к классам. По прогнозам, доля респондентов (РНК ВИЧ-1 <50 копий / мл) на 24 неделе увеличиться приблизительно на 4-18% у пациентов с Q148 + >2 вторичными мутациями G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Несмотря на то, что данные результаты не подтверждены в клинических испытаниях, указанная высокая доза может рассматриваться для применения пациентами с наличием Q148 + >2 средних мутаций G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, имеющих ограниченные варианты лечения в связи с повышенной множественной устойчивостью к классам. Отсутствуют клинические данные по безопасности и эффективности приема дозы 100 мг два раза в сутки. Прием совместно с атазанавиром значительно увеличивает воздействие долутегравира, соответственно нельзя применяться указанную высокую дозу в комбинации данных препаратов, поскольку в таком случае не установлена безопасность в отношении воздействия долутегравира.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика долутегравира, принимаемого один раз в день в виде диспергируемых таблеток с пленочной оболочкой у ВИЧ-1 инфицированных младенцев, детей и подростков в возрасте от 4 недель до 18 лет, оценивалась в двух продолжающихся исследованиях (P1093 / ING112578 и ODYSSEY / 201296). Имитация устойчивого состояния плазмы при однократных суточных дозах диапазона веса сведена в Таблицу 11.

Таблица 11 Сводная информация по моделированным PK-параметрам долутегравира при однократных суточных дозах в разбивке по весу у детей, инфицированных ВИЧ-1

Весовой диапазон (кг) Лекарственная форма долутегравира ^a Однократная суточная доза (мг)			Среднее геометрическое значение диапазона ПК параметра (90% ДИ)		
			Сmax (Мкг/мл)	AUC0-24ч (Мкг*ч/ мл)	C24ч (нг/мл)
От 3 до <6	ДТ	5	4.02 (2.12, 7.96)	49.4 (21.6, 115)	1070 (247, 3830)
От 6 до <10 ^b	ДТ	10	5.90 (3.23, 10.9)	67.4 (30.4, 151)	1240 (257, 4580)
От 6 до <10 ^c	ДТ	15	6.67 (3.75, 12.1)	68.4 (30.6, 154)	964 (158, 4150)
От 10 до <14	ДТ	20	6.61	63.1	719

			(3.80, 11.5)	(28.9, 136)	(102, 3340)
От 14 до <20	ДТ	25	7.17 (4.10, 12.6)	69.5 (32.1, 151)	824 (122, 3780)
	ТППО	40	6.96 (3.83, 12.5)	72.6 (33.7, 156)	972 (150, 4260)
От 20 до <25	ДТ	30	7.37 (4.24, 12.9)	72.0 (33.3, 156)	881 (137, 3960)
	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				46 (37-134)	995 (697-2260)
ДТ-Диспергируемые таблетки ТППО- таблетки покрытые пленочной оболочкой а. Биодоступность ДТ долутегравира составляет ~ 1,6 раза для ТППО долутегравира. б. <6 месяцев с. Возраст ≥6 месяцев					

Имитация устойчивого состояния плазмы при альтернативных дозах диапазона веса два раза в день суммирована в таблице 12. В отличие от дозирования один раз в день, имитированные данные для альтернативного дозирования два раза в день не были подтверждены в клинических испытаниях.

Таблица 12 Сводка смоделированных РК-параметров долутегравира при альтернативных двухкратных суточных дозах в зависимости от диапазона веса у детей, инфицированных ВИЧ-1

Весовой диапазон (кг)	Лекарственная форма долутегравира ^a	Двойная суточная доза (мг)	Среднее геометрическое значение параметра РК (90% ДИ)		
			C _{max} (Мкг / мл)	AUC _{0-12ч} (Мкг*ч/мл)	C _{12ч} (нг/мл)
От 6 до <10 ^b	ДТ	5	4.28 (2.10, 9.01)	31.6 (14.6, 71.4)	1760 (509, 5330)
От 6 до <10 ^c	ДТ	10	6.19 (3.15, 12.6)	43.6 (19.4, 96.9)	2190 (565, 6960)
От 10 до <14	ДТ	10	4.40 (2.27, 8.68)	30.0 (13.5, 66.0)	1400 (351, 4480)
От 14 до <20	ДТ	15	5.78 (2.97, 11.4)	39.6 (17.6, 86.3)	1890 (482, 6070)
	ТППО	20	4.98 (2.55, 9.96)	35.9 (16.5, 77.4)	1840 (496, 5650)
От 20 до <25	ДТ	15	5.01 (2.61, 9.99)	34.7 (15.8, 76.5)	1690 (455, 5360)
	ТППО	25	5.38	39.2	2040

			(2.73, 10.8)	(18.1, 85.4)	(567, 6250)
От 25 до <30	ДТ	15	4.57 (2.37, 9.05)	32.0 (14.6, 69.1)	1580 (414, 4930)
	ТППО	25	4.93 (2.50, 9.85)	35.9 (16.4, 77.4)	1910 (530, 5760)
От 30 до <35	ТППО	25	4.54 (2.31, 9.10)	33.3 (15.3, 72.4)	1770 (494, 5400)
≥35	ТППО	25	3.59 (1.76, 7.36)	26.8 (12.1, 58.3)	1470 (425, 4400)
ДТ = диспергируемые таблетки ТППО = таблетки покрытые пленочной оболочкой а. Биодоступность ДТ долутегравира составляет ~ 1,6 раза для ТППО долутегравира. б. <6 месяцев с. Возраст ≥6 месяцев					

Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира.

Данные по фармакокинетике долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены.

Нарушение функции почек

Почечный клиренс неизмененного активного вещества является второстепенным путем выведения долутегравира. Проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени [КК<30 мл/мин] и здоровых добровольцев. Воздействие долутегравира снизилось приблизительно на 40% у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. Механизм снижения неизвестен. Не требуется коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек. Информация о долутегравира у пациентов, находящихся на диализе, ограничена, хотя различий в воздействии не ожидается.

Нарушение функции печени

Долутегравира метаболизируется и выводится в основном печенью. 8 пациентов с нарушением функции печени умеренной степени (класс В по Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев получали однократную дозу долутегравира 50 мг. Хотя общая концентрация долутегравира в плазме крови была аналогичной в обеих группах, отмечено увеличение от 1.5 до 2 раз воздействия несвязанного долутегравира у пациентов с нарушением функции печени умеренной степени по сравнению со здоровыми добровольцами в контрольной группе. Не требуется коррекция дозы пациентам с нарушением функции печени от легкой до умеренной степени. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику препарата Тивикай не изучалось.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Отсутствуют доказательства того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, собранных в ходе клинических исследований с участием здоровых добровольцев, у лиц с генотипами UGT1A1 (n = 7), обладающих слабым метаболизмом долутегравира, клиренс долутегравира был снижен на 32 %, а AUC была на 46 % выше по сравнению с участниками исследования с генотипами, которые ассоциировались с нормальным метаболизмом посредством UGT1A1 (n = 41).

Пол

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием объединенных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях фазы IIb и фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на интенсивность воздействия долутегавира.

Расовая принадлежность

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием объединенных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях фазы IIb и фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расовой принадлежности на интенсивность воздействия долутегавира. Фармакокинетика долутегавира после однократного приема внутрь пациентами японской национальности аналогична фармакокинетике наблюдаемой у жителей западных стран (США).

Сопутствующая инфекция гепатита В или С

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что сопутствующая инфекция гепатита С не оказывает клинически значимого влияния на интенсивность воздействия долутегавира. Существуют ограниченные данные по пациентам с сопутствующей инфекцией гепатита В.

5.3. Данные доклинической безопасности

Долутегавир не оказывал мутагенного или кластогенного воздействия в испытаниях *in vitro* с использованием бактерий и культивируемых клеток млекопитающих, а также в микроядерном тесте на грызунах *in vivo*. В долгосрочных исследованиях на мышах и крысах долутегавир не оказывал канцерогенного действия.

Долутегавир не оказывал действия на фертильность самцов или самок крыс в дозах до 1000 мг/кг/сутки, самая высокая испытанная доза (в 24 раза больше, чем доза 50 мг два раза в сутки, клиническое воздействие на человека по AUC).

При пероральном введении долутегавира беременным крысам в дозах до 1000 мг/кг в сутки с 6 по 17 день беременности не установлено токсического воздействия на внутриутробное развитие или тератогенного действия (в 0.40 раз больше чем доза 50 мг два раза в сутки, клиническое воздействие на человека по AUC). У кроликов при введении препарата в дозе 1000 мг/кг в сутки (в 0.40 раз больше чем доза 50 мг два раза в сутки, клиническое воздействие на человека по AUC) наблюдалось токсическое воздействие на организм самки (снижение потребления пищи, скудный стул/мочеиспускание или их отсутствие, отсутствие увеличения массы тела)

В исследовании токсичности на неполовозрелых особях крыс, введение долутегавира привело к двум смертельным случаям среди помета в период до отъема от самки при применении дозы 75 мг/кг/день. В период грудного вскармливания средняя прибавка массы тела особей в этой группе снижалась, также снижение массы сохранялось у самки на протяжении всего исследования до отъема помета. Системное воздействие при приеме долутегавира в указанной дозе (на основе AUC) было в ~ 17-20 раз выше, чем при рекомендуемой дозе для детей. У неполовозрелых особей не обнаружено новых органов-мишеней по сравнению с взрослыми животными. В исследовании внутриутробного / постнатального развития крыс наблюдалось снижение массы тела потомства во время грудного вскармливания при применении дозы, токсичной для материнского организма (примерно в 27 раз больше, чем максимальная рекомендуемая доза для человека).

Влияние длительного ежедневного приема высоких доз долутегравира оценивали в исследованиях с многократным пероральным введением препарата крысам (до 26 недель) и обезьянам (до 38 недель). Основное влияние долутегравира состояло в болезненных ощущениях или непереносимости со стороны желудочно-кишечного тракта у крыс и обезьян при приеме доз, которые вызывают системное воздействие приблизительно в 21 и 0.82 раза выше, чем клиническое воздействие на основе AUC при приеме человеком дозы 50 мг, соответственно. Поскольку считается, что непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) связана с местным применением активного вещества, измерения в мг/кг или мг/м² являются подходящими показателями для определения безопасности в отношении данного вида токсичности. Непереносимость со стороны ЖКТ у обезьян возникала при введении доз, в 15 раз превышающих дозу для человека, исходя из расчета в мг/кг (для человека массой тела 50 кг), и в 5 раз превышающих дозу для человека, исходя из расчета в мг/м² для общей суточной клинической дозы 50 мг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Для дозировки 10 мг:

Вещества, содержащиеся внутри гранулы

D-маннитол

целлюлоза микрокристаллическая

повидон K29/32

натрия крахмала гликолят

вода очищенная

Вещества, содержащиеся вне гранулы

D-маннитол

целлюлоза микрокристаллическая

натрия крахмала гликолят

натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Опадрай® II белый 85F18422/85F48011 (спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол, тальк).

Для дозировки 25 мг:

Вещества, содержащиеся внутри гранулы

D-маннитол

целлюлоза микрокристаллическая

повидон K29/32

натрия крахмала гликолят

вода очищенная

Вещества, содержащиеся вне гранулы

натрия крахмала гликолят

натрия стеарилфумарат

Пленочная оболочка

Опадрай® II желтый 85F92457 (спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E172)).

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет (дозировка 10 мг)

4 года (дозировка 25 мг)
Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре ниже 30 °С.
Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Характер и содержание первичной упаковки и специальное оборудование для использования, введения или имплантации

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают во флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, укуренный полиэтиленовой термозапечатываемой пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена.

Во флаконе содержится поглотитель влаги силикагель (для дозировки 10 мг).

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет особых требований к утилизации.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK)
тел.: +44 (0)20 8380 6200
www.viivhealthcare.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Кыргызская Республика
АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1
Тел.: +7 (495) 777 89 00
Факс: +7 (495) 777 89 04
Электронная почта: oax81701@gsk.com

Республика Казахстан
ТОО «ГСК Казахстан»
Адрес: 050059, г. Алматы, проспект Нұрсұлтан Назарбаев, д. 273
Тел.: +7 (727) 258-28-92,
+7 (727) 259-09-96
Факс: +7 (727) 258-28-90
Электронная почта: kaz.med@gsk.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «GlaxoSmithKline Export Ltd» (Великобритания) в Республике Беларусь

Адрес: 220039, г. Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел: +375 17 374 20 16

Факс: +375 17 357 18 66

Электронная почта: Quality.Complaints@gsk.com

Республика Армения

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

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

Тел.: +7 (495) 777 89 00

Факс: +7 (495) 777 89 04

Электронная почта: Quality.Complaints@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тивикай доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства — члена Евразийского союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» www.ndda.kz и (или) на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний ViiV Healthcare.

ТІЛІЛГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН
БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И ССРЕПЛЕНО
ПЕЧАТЬЮ
(на 38 листах)
ПАРАК / ЛИСТОВ

