

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****ТИВИКАЙ / TIVICAY**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Каждая таблетка содержит долутегравир натрия – 52,6 мг (в пересчете на долутегравир – 50,0 мг).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг:

круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета; на одной стороне таблетки выдавлена надпись «SV 572», на другой стороне – «50».

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

Лекарственное средство Тивикай, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг показано для лечения инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) взрослых, подростков и детей старше 6 лет и весом не менее 20 кг в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

Препарат Тивикай должен назначаться врачами, имеющими опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Дозирование*Взрослые*

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

В указанной популяции долутегравир следует принимать два раза в сутки при сопутствующем применении некоторых других препаратов (таких как эфавиренз, невирапин, типранавир / ритонавир или рифампицин). Смотрите раздел 4.5.

*Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью (задокументированной или клинически подозреваемой) к препаратам класса ингибиторов интегразы.*

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

При наличии задокументированной резистентности, включая Q148 +  $\geq$  2 вторичные мутации из G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, моделирование указывает на необходимость рассмотрения возможности увеличения дозы у пациентов с ограниченными опциями лечения (менее двух активных агентов) в связи с распространенной множественной резистентностью к различным классам (см. раздел 5.2).

Решение о применении препарата долутегравира у таких пациентов должно приниматься с учетом лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы (смотрите раздел 5).

#### *Пропущенные дозы*

В случае пропуска приема препарата Тивикай дозу следует принять по возможности в ближайшее время при условии, что до следующего приема осталось более 4 часов. Если до следующего приема осталось менее 4 часов, пропущенную дозу принимать не следует, применение препарата надо продолжить, придерживаясь обычного режима дозирования.

#### *Подростки в возрасте 12 лет и старше*

Рекомендуемая доза долутегравира для ВИЧ-1 инфицированных пациентов подросткового возраста (от 12 до 17 лет с массой тела 40 кг и более) без резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы составляет 50 мг один раз в сутки.

#### *Дети в возрасте от 6 лет и до 12 лет и весом не менее 20 кг*

У пациентов, инфицированных ВИЧ-1 без резистентности к классу интегразы, рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки (см. раздел 5.2).

#### *Пациенты пожилого возраста*

Данные о применении долутегравира у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что для лечения пациентов пожилого возраста требуется доза, отличная от применяемой для лечения более молодых взрослых (смотрите раздел 5.2).

#### *Почечная недостаточность*

При применении у пациентов с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени (клиренс креатинина (CrCl) < 30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется. Сведения о применении препарата у пациентов, находящихся на диализе, отсутствуют; вместе с тем, различия в фармакокинетике при применении в данной популяции не прогнозируются (смотрите раздел 5.2).

#### *Печеночная недостаточность*

При применении у пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (показатель А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Сведения о применении препарата у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени (показатель С по шкале Чайлд-Пью) отсутствуют; применять долутегравиры у таких пациентов следует с осторожностью (смотрите раздел 5.2).

#### *Пациенты детского возраста*

Безопасность и эффективность препарата Тивикай, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг при применении у детей в возрасте до 6 лет или с массой тела менее 20 кг не установлены. Ограниченность имеющихся данных не позволяет рекомендовать дозу препарата Тивикай для применения у детей и подростков при наличии резистентности к

ингибиторам интегразы. Имеющиеся на данный момент данные представлены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, но дать рекомендации по дозированию не представляется возможным.

#### Способ применения

Внутрь.

Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи (смотрите раздел 5.2). При наличии резистентности к ингибиторам интегразы препарат Тивикай предпочтительно принимать с пищей для увеличения экспозиции (особенно у пациентов с мутациями Q148) (смотрите раздел 5.2).

#### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Лекарственные препараты с узким терапевтическим диапазоном, которые являются субстратами белка-переносчика органических катионов 2 (OCT2), включая, но не ограничиваясь, фампридином (известным также как дальфампридин, см. раздел 4.5).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Хотя эффективная вирусная супрессия в результате антиретровирусной терапии в значительной степени снижает риск передачи ВИЧ половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Меры предосторожности, направленные на предотвращение передачи ВИЧ, должны соответствовать действующим в конкретной стране рекомендациям.

#### Резистентность к препаратам класса ингибиторов интегразы

Принимая решение об использовании долутегравира при наличии резистентности к ингибиторам интегразы, следует учитывать, что активность долутегравира значительно снижается по отношению к вирусным штаммам, содержащим вторичные мутации Q148+ $\geq$ 2 из G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (смотрите раздел 5.1). В какой степени применение долутегравира обеспечивает дополнительный эффект при подобной резистентности к ингибиторам интегразы, не выяснено (см. раздел 5.2).

#### Реакции гиперчувствительности

Имеются сообщения о появлении реакций гиперчувствительности при приеме долутегравира, которые характеризуются сыпью, системными нарушениями и иногда нарушением функций органов, включая тяжелые печеночные реакции. Применение долутегравира и других подозреваемых препаратов следует незамедлительно прекратить в случае возникновения признаков или симптомов реакции гиперчувствительности (к таковым в числе прочих относятся сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающаяся повышением уровня ферментов печени, лихорадочное состояние, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, поражения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, эозинофилия, ангионевротический отек). Необходимо контролировать клиническое состояние, в том числе показатели печеночных аминотрансфераз и билирубина. Промедление в прекращении применения долутегравира либо других подозреваемых действующих веществ после развития гиперчувствительности может привести к представляющей угрозу для жизни аллергической реакции.

#### Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым по состоянию на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) иммунодефицитом может наблюдаться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные

оппортунистические патогены, способная привести к развитию серьезных клинических состояний или к усугублению симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции, а также пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. Любые воспалительные симптомы надо оценивать, при необходимости следует назначить лечение. Поступали также сообщения об аутоиммунных нарушениях (например, о случаях болезни Грейвса и аутоиммунного гепатита) на фоне восстановления иммунитета; время до развития нежелательного явления значительно различалось, указанные нарушения могут возникнуть спустя много месяцев после начала терапии. В начале терапии долутегравиром у некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С наблюдалось повышение активности ферментов печени, согласующееся с синдромом восстановления иммунитета. У пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С рекомендуется контролировать уровни ферментов печени. Особого внимания требует этап начала или поддержания эффективной терапии гепатита В (согласно руководствам по лечению), когда у пациентов с коинфекцией гепатита В начинается применение долутегавира (смотрите раздел 4.8).

#### Оппортунистические инфекции

Пациенты должны быть проинформированы о том, что долутегавир, как и любое другое антиретровирусное средство, не излечивает от ВИЧ-инфекции, в связи с чем возможно развитие оппортунистических инфекций и других осложнений ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением специалистов, обладающих опытом лечения заболеваний, связанных с ВИЧ.

#### Лекарственные взаимодействия

При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует избегать влияния факторов, способных снизить экспозицию долутегавира. Не следует применять долутегавир в сочетании с лекарственными препаратами, снижающими его экспозицию (магний- / алюминийсодержащие антациды, содержащие железо и кальций добавки, мультивитамины, средства, индуцирующие активность ферментов, этравирин (без усиления ингибиторами протеазы), типранавир / ритонавир, рифампицин, зверобой и отдельные противосудорожные средства) (смотрите раздел 4.5).

При применении долутегавира наблюдалось увеличение концентрации метформина. Следует рассмотреть необходимость корректировки дозы метформина в начале или после прекращения совместного применения с долутегавиром для поддержания контроля гликемии (см. раздел 4.5). Метформин выводится почками, поэтому важно проводить мониторинг почечной функции при совместном применении с долутегавиром. Прием комбинации метформина и долутегавира может увеличивать риск развития лактатацидоза у пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени (стадия 3а, клиренс креатинина 45-59 мл/мин), в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность. Необходимо с особым вниманием рассмотреть возможность снижения дозы метформина.

#### Остеонекроз

Хотя этиология и считается многофакторной (применение кортикостероидов, бифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела), следует отметить, что случаи остеонекроза наблюдались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или при длительной КАРТ. При болях в суставах, тугоподвижности суставов или затрудненности движений пациентам следует обратиться за медицинской помощью.

#### Масса тела и метаболические параметры

Во время проведения антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела, а также концентраций липидов и глюкозы в крови. Данные изменения отчасти могут быть связаны с контролем заболевания и образом жизни пациента. Что касается липидов, в некоторых случаях имеется подтверждение влияния терапии; в отношении увеличения массы тела какое-либо убедительное доказательство связи данного явления с каким-либо конкретным препаратом отсутствует. Контроль концентраций липидов и глюкозы в крови необходимо осуществлять в соответствии с утвержденными протоколами лечения ВИЧ-инфекции. Лечение в связи с нарушениями липидного обмена следует проводить с учетом его клинической целесообразности.

#### Ламивудин и долутегравир

В двух крупных рандомизированных исследованиях GEMINI 1 и GEMINI 2 была изучена двухкомпонентная схема лечения с применением долутегравира 50 мг и ламивудина 300 мг один раз в сутки. Данная схема подходит только для лечения ВИЧ-1-инфекции, когда нет известной или предполагаемой устойчивости к препаратам класса ингибиторов интегразы или ламивудину.

#### Вспомогательные вещества:

Тивикай содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть практически не содержит натрия.

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

#### Влияние других препаратов на фармакокинетику долутегравира

При наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы следует избегать влияния факторов, способных снизить экспозицию долутегравира.

Долутегравир главным образом выводится из организма посредством метаболизма ферментом UGT1A1 (уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазой). Долутегравир является также субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp (P-гликопротеин) и BCRP (белок резистентности рака молочной железы); поэтому препараты, индуцирующие данные ферменты, могут уменьшать концентрацию долутегравира в плазме крови и таким образом снижать терапевтический эффект долутегравира (смотрите Таблицу 1).

Сочетанное применение долутегравира и лекарственных препаратов, подавляющих активность указанных ферментов, может привести к увеличению концентрации долутегравира в плазме крови (смотрите Таблицу 1).

Некоторые антациды снижают всасывание долутегравира (смотрите Таблицу 1).

#### Влияние долутегравира на фармакокинетику других лекарственных препаратов

*In vivo* долутегравир не оказал влияния на мидазолам (показатель CYP3A4 субстрата). Исходя из данных *in vivo* и/или *in vitro*, изменение фармакокинетики лекарственных препаратов, являющихся субстратами любых основных ферментов или белков-транспортёров, таких как CYP3A4, CYP2C9 и P-gp, в результате применения долутегравира, представляется маловероятным (более подробную информацию смотрите в разделе 5.2).

*In vitro* долутегравир подавлял активность транспортера органических катионов 2 (OCT2) в почках, а также белков-переносчиков семейства MATE 1. *In vivo* у пациентов наблюдалось снижение клиренса креатинина на 10-14% (секреторная фракция зависит от транспорта посредством OCT2 и MATE-1). *In vivo* долутегравир может увеличивать плазменную концентрацию лекарственных препаратов, выведение которых зависит от

ОСТ2 и/или МАТЕ-1 (фампридин (известный также как дальфампридин), метформин) (смотрите Таблицу 1).

*In vitro* долутегравир ингибировал транспортеры почечного захвата, транспортеры органических анионов (OAT1) и OAT3. С учетом отсутствия влияния *in vivo* на фармакокинетику субстрата OAT тенофовира, ингибирование OAT1 *in vivo* представляется маловероятным. Ингибирование OAT3 не изучалось *in vivo*. Долутегравир может увеличивать плазменную концентрацию лекарственных препаратов, выведение которых зависит от OAT3.

Установленные и теоретические взаимодействия с отдельными антиретровирусными и лекарственными препаратами, отличными от антиретровирусных, приведены в Таблице 1.

#### Таблица взаимодействий

Взаимодействия между долутегравиром и одновременно применяемыми лекарственными препаратами перечислены в Таблице 1 (увеличение экспозиции - "↑", уменьшение экспозиции - "↓", отсутствие изменения - "↔", площадь под фармакологической кривой зависимости концентрации от времени - "AUC", максимальная концентрация - "C<sub>max</sub>", концентрация в конце интервала между приемами лекарственного средств - "C<sub>τ</sub>").

**Таблица 1 Лекарственные взаимодействия**

Наименование лекарственного препарата с указанием терапевтического класса	Взаимодействие Среднее геометрическое значение изменения (%)	Рекомендации относительно сопутствующего применения
<b>Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1</b>		
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиления ингибиторами протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 % Этравирин ↔ (индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Этравирин без усиления ингибиторами протеазы снижает концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с этравирином без усиления ингибиторами протеазы. Не следует принимать долутегравир с этравирином без одновременного применения атазанавира / ритонавира, дарунавира / ритонавира или лопинавира / ритонавира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы (смотрите далее в таблице).
Лопинавир / ритонавир + этравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 % Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется.

Дарунавир ритонавир этравирин	/ + Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 % Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 % Эфавиренз ↔ (исторический контроль) (индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	При одновременном применении с эфавирензом рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует рассмотреть возможность применения альтернативных комбинаций, не включающих эфавиренз (смотрите раздел 4.4).
Невирапин	Долутегравир ↓ (Взаимодействие не изучалось; вследствие индуцирования ферментов представляется возможным снижение экспозиции, схожее с наблюдаемым при применении с эфавирензом).	При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует рассмотреть возможность применения альтернативных комбинаций, не включающих невирапин (смотрите раздел 4.4).
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Рилпивирин ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Тенофовир ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 % Атазанавир ↔ (исторический контроль) (ингибирование	Коррекция дозы не требуется. В связи с отсутствием данных при совместном применении с атазанавиром доза лекарственного средства Тивикай не должна превышать 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел 5.2).

	ферментов UGT1A1 и CYP3A)	
Атазанавир / ритонавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 % Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется. В связи с отсутствием данных при совместном применении с атазанавиром доза лекарственного средства Тивикай не должна превышать 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел 5.2).
Типранавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % (индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	При одновременном применении с типранавиром / ритонавиром рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при отсутствии резистентности к ингибиторам интегразы. При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует избегать применения данной комбинации (смотрите раздел 4.4).
Фосампренавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % (индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы при отсутствии резистентности к ингибиторам интегразы не требуется. При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует рассмотреть возможность применения альтернативных комбинаций, не включающих фосампренавир / ритонавир
Дарунавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>24</sub> ↓ 38 % (индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
Лопинавир / ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %	Коррекция дозы не требуется.
<b>Другие противовирусные средства</b>		
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир не влияет на концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Долутегравир не влияет на концентрацию даклатасвира в плазме крови. Не требуется корректировки дозы.



<b>Другие лекарственные средства</b>		
<i>Блокатор калиевых каналов</i>		
Фампридин (известный также как дальфампридин)	Фампридин ↑	Одновременное применение с долутегравиром не изучалось, однако может привести к развитию судорог вследствие повышения концентрации фампридина в плазме крови посредством ингибирования переносчика OAT2. Одновременное применение фампридина с долутегравиром противопоказано.
<i>Противосудорожные средства</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с карбамазепином. У пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует, по возможности, применять другие препараты вместо карбамазепина.
Окскарбамазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (Взаимодействие не изучалось, ожидается снижение концентрации за счет индуцирования ферментов UGT1A1 и CYP3A, ожидается снижение экспозиции долутегравира аналогичное таковому при применении карбамазепина)	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с данными индукторами метаболизма. У пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует, по возможности, применять другие комбинации, не содержащие индукторов метаболизма.
<i>Азольные противогрибковые средства</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Посаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (Взаимодействие не изучалось)	Коррекция дозы не требуется. Данные в отношении других ингибиторов CYP3A4 позволяют сделать вывод о том, что существенное увеличение концентрации маловероятно.
<i>Растительные лекарственные средства</i>		
Зверобой продырявленный	Долутегравир ↓ (Взаимодействие не изучалось, ожидается снижение концентрации за счет индуцирования ферментов UGT1A1 и CYP3A, ожидается снижение экспозиции долутегравира аналогичное таковому при применении)	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении со зверобоем. У пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует, по возможности, применять другие комбинации, не содержащие зверобоя.

	карбамазепина)	
<i>Антацидные средства и различные добавки</i>		
Магний- / алюминийсодержа- щие антацидные средства	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 % (Комплекс, связывающийся поливалентными ионами)	Применение антацидных средств, содержащих магний / алюминий, должно быть разделено по времени с применением долутегравира (минимум за 6 часов до или по прошествии 2 часов).
Кальциевые добавки	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (Комплекс, связывающийся поливалентными ионами)	Применение добавок, содержащих кальций, железо, или поливитаминов должно быть разделено по времени с применением долутегравира (минимум за 6 часов до или по прошествии 2 часов).
Добавки, содержащие железо	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (Комплекс, связывающийся поливалентными ионами)	
Мультивитамины	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (Комплекс, связывающийся поливалентными ионами)	
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>t</sub> ↑ 17 %	Корректировка дозы не требуется.
<i>Противодиабетические средства</i>		
Метформин	Метформин ↑ При совместном применении с долутегравиром 50 мг 1 раз в сутки: Метформин AUC ↑ 79 %	Следует рассмотреть необходимость корректировки дозы метформина в начале или после прекращения совместного применения с долутегравиром для поддержания контроля гликемии. У пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени следует рассмотреть возможность снижения дозы метформина

	$C_{\max} \uparrow 66 \%$ При совместном применении с долутегравиром 50 мг 2 раза в сутки: Метформин $AUC \uparrow 145 \%$ $C_{\max} \uparrow 111 \%$	при совместном приеме с долутегравиром в связи с повышением риска развития лактатацидоза у данной категории пациентов в результате увеличения концентрации метформина (см. раздел 4.4).
<i>Противотуберкулезные средства</i>		
Рифампицин	Долутегравир $\downarrow$ $AUC \downarrow 54 \%$ $C_{\max} \downarrow 43 \%$ $C_{\tau} \downarrow 72 \%$ (индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	При одновременном применении с рифампицином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при отсутствии резистентности к ингибиторам интегразы. При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует избегать применения данной комбинации (смотрите раздел 4.4).
Рифабутин	Долутегравир $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 5 \%$ $C_{\max} \uparrow 16 \%$ $C_{\tau} \downarrow 30 \%$ (индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Оральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) и норелгестромин (НГМН)	Долутегравир $\leftrightarrow$ ЭЭ $\leftrightarrow$ $AUC \uparrow 3 \%$ $C_{\max} \downarrow 1 \%$ НГМН $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2 \%$ $C_{\max} \downarrow 11 \%$	Долутегравир не влияет на фармакодинамику лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона. При одновременном применении с долутегравиром коррекция дозы орального контрацептива не требуется.
<i>Анальгезирующие средства</i>		
Метадон	Долутегравир $\leftrightarrow$ Метадон $\leftrightarrow$ $AUC \downarrow 2 \%$ $C_{\max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_{\tau} \downarrow 1 \%$	Коррекции дозы ни одного из препаратов не требуется.

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействий проводились только с участием взрослых.

#### 4.6. Фертильность, беременность и лактация

##### Женщины детородного возраста

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

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

##### Беременность

Результаты наблюдательного исследования исходов человеческих родов, которое проводилось в Ботсване, свидетельствуют о небольшом увеличении частоты случаев развития дефектов нервной трубки: имели место 7 случаев на 3 591 эпизод родоразрешения (0,19 %; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,09 %, 0,40 %) среди женщин, которые на момент зачатия получали схемы терапии, включавшие долутегравир, по сравнению с 21 случаем на 19 361 эпизод родоразрешения (0,11 %; 95 % ДИ 0,07 %, 0,17 %) среди женщин, которые на момент зачатия получали схемы терапии, не включавшие долутегравир.

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

Проанализированные данные из Реестра случаев терапии антиретровирусными препаратами во время беременности, охватывающие более 600 женщин, которые получали лечение долутегравиром во время беременности, не свидетельствуют о наличии какого-либо повышенного риска возникновения существенных врожденных пороков развития, однако в настоящее время эти данные являются недостаточными для оценки риска развития дефектов нервной трубки.

В исследованиях токсического воздействия на репродуктивную функцию у животных какие-либо неблагоприятные исходы развития плода, включая дефекты нервной трубки, выявлены не были. Было продемонстрировано, что долутегравир проникает через плаценту у животных.

Более 1 000 исходов беременности на фоне применения долутегавира во время второго и третьего триместров указывают на отсутствие каких-либо доказательств повышенного риска возникновения фетальной или неонатальной токсичности. Долутегравир может применяться во втором и третьем триместрах беременности в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода.

##### Грудное вскармливание

Долутегравир выделяется с грудным молоком в небольших количествах. Имеющаяся информация об эффектах долутегавира у новорожденных/младенцев является недостаточной.

##### Фертильность

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

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

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

#### 4.8. Нежелательные реакции

##### Обзор профиля безопасности

Самой тяжелой неблагоприятной побочной реакцией, наблюдавшейся у отдельного пациента, была реакция гиперчувствительности с такими симптомами, как сыпь и нарушения функции печени тяжелой степени (смотрите раздел 4.4). Наиболее распространенными неблагоприятными возникшими за время лечения побочными реакциями были тошнота (13%), диарея (18%) и головная боль (13%).

##### Перечень неблагоприятных побочных реакций

Неблагоприятные побочные реакции, расцененные в качестве как минимум возможно связанные с применением долутегравира, представлены в перечне по системно-органным классам и по показателям абсолютной частоты. По частоте неблагоприятные побочные реакции делятся на те, которые возникают очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ).

**Таблица 2. Неблагоприятные побочные реакции**

<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	Нечасто	Гиперчувствительность (смотрите раздел 4.5)
	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета (смотрите раздел 4.4)**
<b>Психические нарушения</b>	Часто	Бессонница
	Часто	Необычные сновидения
	Часто	Депрессия
	Часто	Беспокойство
	Нечасто	Панические атаки
	Нечасто	Суицидальные мысли*, суицидальные попытки* *в частности, у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе
Часто	Завершенное самоубийство* *в частности, у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе	
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение

9028--2020

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Очень часто	Тошнота
	Очень часто	Диарея
	Часто	Рвота
	Часто	Метеоризм
	Часто	Боль в верхней части живота
	Часто	Боль в области живота
	Часто	Желудочно-кишечный дискомфорт
<b>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</b>	Часто	Увеличение уровня АЛТ (аланинаминотрансферазы) / АСТ (аспартатаминотрансферазы)
	Нечасто	Гепатит
	Редко	Острая печеночная недостаточность, повышение уровня билирубина***
<b>Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей</b>	Часто	Сыпь
	Часто	Зуд
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>	Нечасто	Артралгия
	Нечасто	Миалгия
<b>Общие расстройства и реакции в месте введения</b>	Часто	Утомляемость
<b>Лабораторные отклонения</b>	Часто	Увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК)

\*\* смотрите ниже раздел «Описание отдельных неблагоприятных побочных реакций»

\*\*\* в сочетании с повышением активности трансаминаз.

#### Описание отдельных неблагоприятных побочных реакций

##### *Изменения лабораторных показателей*

В течение первой недели применения долутегавира отмечалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось на протяжении 48 недель. Через 48 недель терапии среднее изменение от исходного уровня составило 9,96 мкмоль/л. Показатели увеличения уровня креатинина были сопоставимыми при разных режимах фоновой терапии. Данные изменения не являются клинически значимыми, поскольку они не отражают изменения скорости клубочковой фильтрации.

##### *Коинфекция гепатита В или С*

К участию в исследованиях Фазы III допускались пациенты с коинфекцией гепатита В и/или С при условии, что результаты исходного лабораторного исследования функции печени не превышали верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 5 раз. В целом профиль безопасности у пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С был схож с профилем безопасности у пациентов без коинфекции гепатита В или С, несмотря на то, что частота отклонений показателей уровня АСТ (аспартатаминотрансферазы) и АЛТ (аланинаминотрансферазы) была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С во всех группах терапии. Повышение активности печеночных ферментов,

согласующеся с синдромом восстановления иммунитета, наблюдалось у нескольких пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С в начале терапии долутегравиром, особенно у тех из них, у кого терапия гепатита В была отменена (смотрите раздел 4.4).

#### Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым по состоянию на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) иммунодефицитом может наблюдаться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Поступали также сообщения об аутоиммунных нарушениях (например, о случаях болезни Грейвса и аутоиммунного гепатита), время до развития нежелательного явления значительно различалось, указанные нарушения могут возникнуть спустя много месяцев после начала терапии (смотрите раздел 4.4).

#### Метаболические параметры

Во время проведения антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела, а также концентраций липидов и глюкозы в крови (см. раздел 4.4).

#### Пациенты детского возраста

Имеющиеся ограниченные данные о применении у подростков (в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела не менее 40 кг) свидетельствуют об отсутствии дополнительных неблагоприятных побочных реакций, отличных от реакций, отмечавшихся в популяции взрослых пациентов.

Исходя из имеющихся данных из продолжающихся исследований P1093 (ING112578) и ODYSSEY (201296) с участием 172 младенцев, детей и подростков (в возрасте от 4 недель, но не старше 18 лет, с массой тела не менее 3 кг), которые получали рекомендуемые дозы препарата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, или диспергируемых таблеток один раз в сутки, отсутствовали какие-либо дополнительные типы нежелательных реакций, помимо тех, которые наблюдались в популяции взрослых пациентов.

#### Сообщение сведений о потенциальных неблагоприятных побочных реакциях

Предоставление информации о подозреваемых неблагоприятных побочных реакциях, отмечаемых при применении лекарственного препарата после его регистрации, имеет большое значение. Данный процесс способствует непрерывной оценке баланса соотношения польза / риск фармацевтического продукта. Работники здравоохранения могут сообщать о потенциальных неблагоприятных побочных реакциях посредством национальной системы информирования.

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел/Факс: +37517 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

## **4.9. Передозировка**

В настоящее время данные о передозировке долутегавира ограничены.

Ограниченный опыт применения более высоких однократных доз (до 250 мг у здоровых добровольцев) не выявил никаких симптомов или признаков, кроме описанных в разделе 4.8.

Дальнейшее лечение должно осуществляться в соответствии с клиническими проявлениями или соответствовать национальным рекомендациям, при их наличии.

Отсутствует специфическое лечение передозировки долутегравира. В случае передозировки при необходимости следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим наблюдением. По причине высокого связывания долутегравира с белками плазмы крови, маловероятно, что диализ может обеспечить выведение значительного количества вещества.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусные средства для системного применения, ингибиторы интегразы.

**Код АТХ:** J05AJ03

### 5.1. Фармакодинамические свойства

#### Механизм действия

Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ.

#### Фармакодинамические эффекты

##### *Противовирусная активность в клеточной культуре*

Показатель IC<sub>50</sub> (концентрация, ингибирующая репликацию на 50 %) долутегравира применительно к различным лабораторным штаммам с использованием моноклеарных клеток периферической крови (МКПК) составил 0,5 нмоль, а при использовании клеток МТ-4 он находился в пределах 0,7-2 нмоль. Схожие показатели IC<sub>50</sub> были получены применительно к клиническим изолятам без существенных различий между подтипами; применительно к панели из 24 ВИЧ-1 изолятов клад А, В, С, D, E, F, G и группы O среднее значение IC<sub>50</sub> составило 0,2 нмоль (диапазон 0,02-2,14). Для 3 изолятов ВИЧ-2 среднее значение IC<sub>50</sub> составило 0,18 нмоль (диапазон от 0,09 до 0,61).

##### *Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами*

Антагонистические эффекты *in vitro* не отмечались при применении долутегравира и других тестированных антиретровирусных препаратов, таких как ставудин, абакавир, эфавиренз, невирапин, лопинавир, ампренавир, энфувиртид, маравирик и ралтегравир. Кроме этого, адефовир не проявлял антагонизма к долутегравиру, а рибавирин не влиял на эффективность долутегравира.

##### *Влияние сыворотки крови человека*

В присутствии 100% сыворотки крови человека было продемонстрировано среднее обусловленное белком 75-кратное изменение, и откорректированное по связыванию с белком значение IC<sub>90</sub> (концентрация, ингибирующая репликацию на 90%) составило 0,064 мкг/мл.

#### Резистентность

##### *Резистентность in vitro*



Серийный пассаж применяется для изучения развития резистентности *in vitro*. В течение 112-дневного пассажа лабораторного штамма ВИЧ-1 ШВ мутации появлялись медленно с заменами в позициях S153Y и S153F, что в результате привело к максимальному 4-кратному изменению чувствительности (диапазон 2-4). Селекции мутаций не было у пациентов, получавших долутеграви́р в ходе клинических исследований. С использованием штамма NL432 были получены мутации E92Q (КИ [кратность изменения] 3) и G193E (также КИ 3). Мутация E92Q была получена у пациентов с уже существовавшей резистентностью к ралтеграви́ру, которые затем получали долутеграви́р (данная мутация указана как вторичная мутация применительно к долутеграви́ру).

В дальнейших экспериментах с селекцией с использованием клинических изолятов подтипа В мутация R263K наблюдалась во всех пяти изолятах (начиная с 20-ой недели). В изолятах подтипов С (n = 2) и A/G (n = 2) замена интегразы R263K была получена в одном изоляте, а G118R – в двух изолятах. Мутация R263K отмечалась у двух ранее получавших АРТ (антиретровирусная терапия) и не получавших ИИ (ингибиторы интегразы) пациентов с подтипами В и С в рамках клинической программы без какого-либо влияния на чувствительность долутеграви́ра *in vitro*. Мутация G118R снижает восприимчивость к долутеграви́ру в сайт-направленных мутантах (КИ 10), но у пациентов, получающих долутеграви́р в рамках программы Фазы III, она не была выявлена.

Первичные мутации применительно к ралтеграви́ру / элвитеграви́ру (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) как одиночные мутации не влияют *in vitro* на чувствительность долутеграви́ра. Добавление мутаций, указанных в качестве вторичных и связанных с применением ингибиторов интегразы (ралтеграви́р / элвитеграви́р), к данным первичным мутациям в экспериментах с сайт-направленными мутантами, не влияет на чувствительность долутеграви́ра (КИ <2 в сравнении с вирусом дикого типа), за исключением случая с мутациями Q148, в котором КИ составляет 5-10 или выше при комбинациях определенных вторичных мутаций. Влияние мутаций Q148 (H/R/K) было проверено в экспериментах с пассажем с сайт-направленными мутантами. В серийном пассаже с использованием штамма NL432, начиная с сайт-направленных мутантов, содержащих мутации N155H или E92Q, дальнейшая селекция резистентности не отмечалась (КИ около 1, без изменений). В отличие от этого, начиная с мутантов, содержащих мутацию Q148H (КИ 1), отмечался ряд вторичных мутаций с последующим увеличением КИ до показателей >10.

Значимое с клинической точки зрения фенотипическое пороговое значение (КИ в сравнении с вирусом дикого типа) не было определено; лучшим прогностическим фактором была генотипическая резистентность.

Семьсот пять резистентных к ралтеграви́ру изолятов от принимающих ралтеграви́р пациентов были проанализированы на предмет чувствительности к долутеграви́ру. Долутеграви́р проявил КИ ≤ 10 в отношении 94 % клинических изолятов из 705.

#### *Резистентность in vivo*

У ранее не леченных пациентов, получавших долутеграви́р + 2 НИОТ (нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы) в рамках исследований Фазы IIb и Фазы III, развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или НИОТ не отмечалось (n = 1118, последующее наблюдение в течение 48-96 недель). У ранее не леченных пациентов, получавших долутеграви́р + ламивудин в рамках исследований GEMINI, развитие резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или НИОТ не отмечалось за 114 недель (n = 716).

У пациентов с предшествующей неэффективной терапией, не получавших ранее терапии ингибиторами интегразы (исследование SAILING), замены ингибиторов интегразы имели место у 4 пациентов из 354, получавших долутеграви́р (последующее наблюдение в течение 48 недель), который применялся в комбинации с назначенным исследователем режимом

НДРБ  
9028 - 2020

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

фоновой терапии (РФТ). Из 4 пациентов у 2 наблюдалась уникальная замена R263K в гене интегразы с максимальным КИ 1.93, у 1 пациента наблюдалась полиморфная замена V151V/I интегразы с максимальным КИ 0.92, еще у 1 пациента мутации интегразы имели место изначально, в связи с чем предполагается, что он ранее получал ингибиторы интегразы или был инфицирован устойчивым к ингибиторам интегразы вирусом. Мутация R263K была также получена *in vitro* (см. выше).

При наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (исследование VIKING-3) следующие мутации были получены у 32 пациентов с установленной протоколом вирусологической неэффективностью (УПВН) за 24 недели и с парными генотипами (все получали долутегравиру 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, как правило, имела место у пациентов с мутацией Q148 на исходном уровне или в анамнезе. Еще у пяти испытуемых УПВН была отмечена на отрезке времени между 24-ой и 48-ой неделями, при этом у 2 испытуемых из этих 5 имели место мутации, возникшие во время лечения. Наблюдавшиеся связанные с лечением мутации или сочетания мутаций были следующие: L74I (n = 1), N155H (n = 2).

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

У пациентов детского возраста, для которых предшествующее лечение оказалось неэффективным, но которые ранее не получали терапию препаратами класса ингибиторов интегразы, замена G118R, связанная с резистентностью к ингибиторам интегразы, наблюдалась у 5 из 159 пациентов, получавших лечение долутегравиrom, который назначался в комбинации с фоновой схемой, выбранной исследователем. Из данных пяти участников, у 4 имели место следующие дополнительные замены, связанные с интегразой: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. У четырех из 5 участников с новой заменой G118R имелись фенотипические данные. КИ (кратность изменения по сравнению с вирусом дикого типа) для долутегравира у данных четырех участников ранжировалась от 6-кратной до 25-кратной.

#### Влияние на показатели электрокардиограммы

Существенное влияние на интервал QTc при применении доз, превышающих клиническую дозу примерно в три раза, не наблюдалось.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### Ранее не леченные пациенты

Оценка эффективности применения долутегравира у ВИЧ-инфицированных «наивных» испытуемых основана на анализе данных за 96 недель, полученных в ходе двух рандомизированных международных двойных слепых исследований с активным контролем SPRING-2 (ING113086) и SINGLE (ING114467). Эта оценка была подтверждена данными за 96 недель, полученными в ходе открытого рандомизированного исследования с активным контролем без контроля плацебо FLAMINGO (ING114915), а также дополнительными данными из открытой фазы исследования SINGLE продолжительностью до 144 недель. Эффективность долутегравира в комбинации с ламивудином у взрослых пациентов подтверждается данными на 144 неделе в двух идентичных 148-недельных рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследованиях не меньшей

эффективности GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543).

В исследовании SPRING-2 822 взрослых испытуемых были рандомизированы для получения минимум одной дозы либо долутегравира 50 мг один раз в сутки, либо ралтегравира (RAL) 400 мг два раза в сутки, оба препарата принимались совместно с ABC/3ТС (абакавир/ламивудин) или TDF/FTC (тенофовир/эмтрицитабин). Исходно медиана возраста участников составляла 36 лет, 14% пациентов были женского пола, 15% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе, у 11% участников было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С и у 2% участников исследования отмечено наличие CDC (комплементзависимая цитотоксичность) класса С, указанные характеристики в группах терапии были схожими.

В исследовании SINGLE 833 участника были рандомизированы для получения минимум одной дозы либо долутегравира 50 мг один раз в сутки в сочетании с комбинацией с фиксированной дозой абакавир-ламивудин (долутегравир + ABC/3ТС), либо с комбинацией с фиксированной дозой эфавиренз-тенофовир-эмтрицитабин (EFV/TDF/FTC). Исходно медиана возраста участников составила 35 лет, 16% пациентов были женского пола, 32% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе, у 7% участников было зафиксировано коинфицирование гепатитом С, и у 4% участников исследования отмечено наличие CDC класса С, указанные характеристики в группах терапии были схожими.

Первичная конечная точка и другие исходы в отметке времени 48-я неделя (включая исходы по ключевым исходным ковариатам) по материалам исследований SPRING-2 и SINGLE представлены в Таблице 3.

**Таблица 3 Ответ в исследованиях SPRING-2 и SINGLE в отметке времени 48-я неделя (алгоритм моментального снимка, <50 копий /мл)**

	SPRING-2		SINGLE	
	Долутегравир 50 мг один раз в сутки + 2 НИОТ N = 411	RAL 400 мг Два раза в сутки + 2 НИОТ N = 411	Долутегравир 50 мг + ABC/3ТС Один раз в сутки N = 414	EFV/TDF/FTC Один раз в сутки N = 419
<b>РНК ВИЧ-1 &lt;50 копий/мл</b>	88%	85%	88%	81%
<b>Расхождение в зависимости от вида терапии *</b>	2,5% (95% ДИ: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% ДИ: 2,5%, 12,3%)	
<b>Отсутствие вирусологического отклика †</b>	5%	8%	5%	6%
<b>РНК ВИЧ-1 &lt;50 копий /мл по исходным ковариатам</b>				
<b>Вирусная нагрузка на исходном уровне (копий/мл)</b>				
≤ 100000	267 / 297 (90%)	264 / 295 (89%)	253 / 280 (90%)	238 / 288 (83%)
> 100000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	111 / 134 (83%)	100 / 131 (76%)
<b>CD4+ (клеток/ мм<sup>3</sup>) на исходном уровне</b>				
< 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%)

НД РБ  
9028 - 2020

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

≥ 350	190 / 212 (90%)	199 / 222 (90%)	176 / 194 (91%)	164 / 198 (83%)
<b>НИОТ основа</b>				
ABC/3ТС	145 / 169 (86%)	142 / 164 (87%)	Н/П	Н/П
TDF/FTC	216 / 242 (89%)	209 / 247 (85%)	Н/П	Н/П
<b>Пол участников исследования</b>				
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%)
<b>Расовая принадлежность</b>				
Европеоидная раса	306 / 346 (88%)	301 / 352 (86%)	255 / 284 (90%)	238 / 285 (84%)
Афро-американцы/Другие	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130 (84%)	99 / 133 (74%)
<b>Возраст (лет)</b>				
< 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%)
Медиана изменения CD4 от исходного уровня	230	230	246‡	187‡

НИОТ = нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы  
Н/П = не применимо

* Показатель откорректирован по исходным факторам стратификации
† Включая испытуемых, у которых РФТ был изменен на другой класс или измененный РФТ не разрешен протоколом или в связи с отсутствием эффективности в период до Недели 48 (только в исследовании SPRING-2), а также испытуемые, которые прекратили участие в исследовании до Недели 48 в связи с отсутствием или ослаблением эффективности, и испытуемые, у которых отмечено ≥50 копий в течение 48 недель.
‡ Откорректированный показатель среднего расхождения в зависимости от вида терапии был статистически значимым (p < 0,001)

В отметке времени Неделя 48 долутеграви́р продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с ралтеграви́ром в исследовании SPRING-2, а в исследовании SINGLE терапия долутеграви́р + ABC/3ТС показала лучшие результаты в сравнении с терапией эфавиренз/TDF/FTC (p = 0,003), смотрите Таблицу 3 выше. В исследовании SINGLE медиана времени до наступления вирусной супрессии была короче у пациентов, получавших долутеграви́р (28 дней в сравнении с 84 днями (p < 0,0001)).

В отметке времени Неделя 96 результаты были сопоставимыми с данными, полученными в отметке времени Неделя 48. В исследовании SPRING-2 долутеграви́р по-прежнему демонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с ралтеграви́ром (вирусная супрессия у 81% пациентов в сравнении с 76% пациентов), при медиане изменения числа CD4: 276 клеток/мм<sup>3</sup> в сравнении с 264 клеток/мм<sup>3</sup>, соответственно. В исследовании SINGLE терапия долутеграви́р + ABC/3ТС по-прежнему демонстрировала лучшие результаты в сравнении с терапией EFV/TDF/FTC (вирусная супрессия у 80% пациентов в

НДРБ  
9028 - 2020

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

сравнении с 72% пациентов, расхождение в зависимости от вида терапии 8,0% (2,3, 13,8),  $p = 0,006$ , при медиане изменения числа CD4: 325 клеток/мм<sup>3</sup> в сравнении с 281 клеток/мм<sup>3</sup>, соответственно. В отметке времени неделя 144 в открытой фазе исследования SINGLE сохранялась вирусная супрессия, при этом результаты в группе долутегравира + ABC/3ТС (71%) были лучше, по сравнению с группой терапии EFV/TDF/FTC (63%), показатель разницы в методах лечения составил 8,3% (2.0, 14.6).

В исследовании FLAMINGO (ING114915), открытом рандомизированном исследовании с активным контролем, 484 взрослых испытуемых, инфицированных ВИЧ-1, не проходивших ранее антиретровирусной терапии, получали либо долутегравира 50 мг один раз в сутки ( $n = 242$ ) либо дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800 мг/100 мг один раз в сутки ( $n = 242$ ), оба препарата принимались совместно с ABC/3ТС или TDF/FTC. Исходно медиана возраста участников составляла 34 года, 15% пациентов были женского пола, 28% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе, у 10% участников было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С и у 3% участников исследования отмечено наличие CDC класса С, указанные характеристики в группах терапии были схожими. Вирусная супрессия (РНК ВИЧ-1 <50 копий /мл) в группе долутегравира (90%) была лучше в сравнении с группой DRV/r (83%) в отметке времени 48-я неделя. Откорректированное пропорциональное различие и 95% ДИ составили 7,1% (0,9, 13,2),  $p = 0,025$ . В отметке времени неделя 96 вирусная супрессия в группе долутегравира (80%) превышала таковую в группе DRV/r (68%) (скорректированный показатель разницы в методах лечения [долутегравира-(DRV+RTV)] составил 12.4%; 95% доверительный интервал: [4.7,20.2])

В исследованиях GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), двух идентичных 148-недельных, рандомизированных, двойных слепых исследованиях, 1433 взрослых пациента, инфицированных ВИЧ-1 и ранее не получавших АРВТ, были рандомизированы и получали двухкомпонентную схему лечения – долутегравира 50 мг плюс ламивудин 300 мг один раз в сутки, либо трехкомпонентную схему лечения – долутегравира 50 мг один раз в сутки с комбинацией фиксированных доз TDF/FTC. Пациенты включались в исследование со скрининговыми значениями РНК ВИЧ-1 в плазме крови от 1000 до 500000 копий/мл. Исходно, в объединенном анализе всех пациентов, средний возраст пациентов составил 33 года, 15 % были женщины, 31 % относились к не-европеоидным расам, у 6% была сопутствующая инфекция вируса гепатита С и у 9% была КЗЦ 3 стадии. Примерно у трети всех пациентов был обнаружен подтип ВИЧ, отличный от подтипа В; эти характеристики были сходны между группами лечения. Супрессия вiremии (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе долутегравира плюс ламивудин была не менее эффективной, чем в группе долутегравира плюс комбинация TDF/FTC в течение 48 недель, как показано в таблице ниже. Результаты объединенного анализа соответствовали результатам отдельных исследований, для которых была достигнута первичная конечная точка (разность долей < 50 копий/мл РНК ВИЧ-1 в плазме крови на 48 неделе на основе алгоритма моментального снимка для долутегравира плюс ламивудин по сравнению с долутегравиром плюс комбинация фиксированных доз TDF/FTC). Скорректированная разница составила -2,6 % (95 % ДИ: -6,7; 1,5) для GEMINI-1 и -0,7 % (95 % ДИ: -4,3; 2,9) для GEMINI-2 с заданным пределом не меньшей эффективности 10 %.

**Таблица 4 Ответ (<50 копий/мл, моментальный снимок) в исследованиях GEMINI 1 + 2, объединенные данные.**

	Долутегравира + 3ТС (N=716) n/N (%)	Долутегравира + TDF/FTC (N=717) n/N (%)
Все пациенты	655/716 (91)	669/717 (93)
	скорректированная разница -1,7% (95% ДИ: -4,4, 1,1) <sup>a</sup>	

НД РБ  
9028 -- 2020

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

По исходному уровню РНК ВИЧ-1		
≤100000 копий/мл	526/576 (91)	531/564 (94)
>100000 копий/мл	129/140 (92)	138/153 (90)
По уровню CD4+		
≤200 кл/мм <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 кл/мм <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
По подтипу ВИЧ-1		
В	424/467 (91)	452/488 (93)
Не-В	231/249 (93)	217/229 (95)
Быстрое повышение уровня в срок до 48 недель <sup>b</sup>		
	6 (<1)	4 (<1)
Среднее изменение количества CD4 по сравнению с исходным на 48 неделе, кл/мм <sup>3</sup>		
	224	217
<sup>a</sup> с поправкой на исходные факторы стратификации: Количество РНК ВИЧ-1 в плазме (≤100000 копий/мл и >100000 копий/мл) и CD4+ клеток (≤200 клеток/мм <sup>3</sup> и >200 клеток/мм <sup>3</sup> ).		
<sup>b</sup> Подтвержденные уровни РНК ВИЧ-1 ≥200 копий/мл после предшествующего снижения до уровня <200 копий/мл.		

На 96 и на 144 неделях в рамках исследований GEMINI нижняя граница 95% доверительного интервала для скорректированного различия между группами лечения по доле субъектов с РНК ВИЧ-1 на уровне < 50 копий/мл (одномоментный анализ) превышала установленный предел не меньшей эффективности, равный -10%, как по результатам отдельных исследований, так и по результатам анализа объединенного массива данных; см. таблицу 5.

**Таблица 5. Вирусологические исходы (алгоритм одномоментного анализа) в рамках исследований GEMINI 1 + 2, объединенный массив данных за неделю 96 и неделю 144**

	Объединенный массив данных исследований GEMINI-1 и GEMINI-2*			
	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717	DTG + 3TC N = 716	DTG + TDF/FTC N = 717
	Неделя 96		Неделя 144	
РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл	86%	90%	82%	84%
Различие между группами лечения† (95% доверительные интервалы)	-3,4% (-6,7; 0,0)		-1,8% (-5,8; 2,1)	
Отсутствие вирусологического ответа	3%	2%	3%	3%
Причины				
Данные за соответствующий период, ≥50 копий/мл	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Досрочное прекращение терапии, неэффективность терапии	1%	< 1%	1%	< 1%
Досрочное прекращение терапии, прочие причины, ≥50 копий/мл	< 1%	< 1%	< 1%	2%
Изменение антиретровирусной терапии	< 1%	< 1%	< 1%	< 1%
Отсутствие данных о вирусологическом ответе за период недели 96/недели 144	11%	9%	15%	14%
Причины				
Досрочное прекращение участия в	3%	3%	4%	4%

9028--2020

НДРБ

**СОГЛАСОВАНО**  
**МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**  
**РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

исследовании по причине развития нежелательного явления или смерти	8%	5%	11%	9%
Досрочное прекращение участия в исследовании по другим причинам				
Утрата связи с пациентом для последующего наблюдения	3%	1%	3%	3%
Отзыв согласия	3%	2%	4%	3%
Отклонения от протокола	1%	1%	2%	1%
Решение врача	1%	< 1%	2%	1%
Отсутствующие данные за соответствующий период, в период участия в исследовании	0%	< 1%	< 1%	< 1%

DTG = долутеграви́р.

\* Результаты анализа объединенного массива данных соответствуют результатам, полученным в рамках отдельных исследований.

† На основании результатов стратифицированного анализа с использованием критерия Кохрана-Мантеля-Хензеля (СМН) с поправкой на следующие исходные факторы стратификации: уровень РНК ВИЧ-1 в плазме крови ( $\leq 100\,000$  клеток/мл по сравнению с  $> 100\,000$  клеток/мл) и количество клеток CD4+ ( $\leq 200$  клеток/мм<sup>3</sup> по сравнению с  $> 200$  клеток/мм<sup>3</sup>). Анализ объединенного массива данных также был стратифицирован по исследованиям. Оценено с использованием предела не меньшей эффективности, составляющего 10%.

N = количество субъектов в каждой группе терапии.

Среднее увеличение количества CD4+ Т-клеток в течение до недели 144 включительно составило 302 клетки/мм<sup>3</sup> в группе терапии долутеграви́ром в сочетании с ламивуди́ном и 300 клеток/мм<sup>3</sup> в группе терапии долутеграви́ром в сочетании с тенофови́ром/эмтрицитаби́ном.

*Резистентность, развившаяся в ходе терапии у ранее не леченных пациентов, и отсутствие эффективности терапии*

На протяжении 96 недель в исследованиях SPRING-2 и FLAMINGO и 144 недель в исследовании SINGLE не было отмечено случаев появления в ходе лечения первичной резистентности к ингибиторам интегразы или НИОТ в группах терапии долутеграви́ром. Что касается групп терапии, получавших препарат сравнения, отсутствие связанной с лечением резистентности было также отмечено у пациентов, получавших дарунавир/г, в исследовании FLAMINGO. В исследовании SPRING-2 терапия оказалась неэффективной для четырех пациентов в группе RAL с мутациями применительно к НИОТ и для одного пациента – с резистентностью к ралтеграви́ру; в исследовании SINGLE терапия оказалась неэффективной для шестерых участников в группе EFV/TDF/FTC с мутациями, связанными с резистентностью к ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), также у одного испытуемого появилась мутация применительно к НИОТ.

В течение 144 недель в исследованиях GEMINI-1 и GEMINI-2 не наблюдалось ни одного случая возникновения резистентности к классам ингибиторов интегразы или НИОТ ни в группе долутеграви́р + 3ТС, ни в группе сравнения долутеграви́р + TDF/FTC.

Пациенты с предшествующей неэффективностью лечения, не принимавшие ингибиторы интегразы

В международном многоцентровом двойном слепом исследовании SAILING (ING111762), 719 взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, ранее получавших антиретровирусную терапию (АРВТ), были рандомизированы для получения долутеграви́ра 50 мг один раз в сутки или ралтеграви́ра 400 мг два раза в сутки, в качестве режима фоновой терапии исследователи выбрали терапию с применением не более 2 веществ (включая минимум одно в полной мере активное вещество). Исходно медиана возраста участников составляла

9028 - 2020

НД РБ



43 года, 32% пациентов были женского пола, 50% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе, у 16% участников было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С, и у 46% участников исследования отмечено наличие CDC класса С. Исходно у всех пациентов была устойчивость минимум к двум классам АРВТ, а у 49% испытуемых – устойчивость минимум к трем классам АРВТ.

Исходы в отметке времени Неделя 48 (включая исходы по ключевым исходным ковариатам) по материалам исследования SAILING представлены в Таблице 6.

**Таблица 6 Ответ в исследовании SAILING в отметке времени Неделя 48 (алгоритм моментального снимка, <50 копий /мл)**

	Долутегравир 50 мг один раз в сутки, N=354§	RAL 400 мг два раза в сутки + РФТ, N=361§
<b>РНК ВИЧ-1 &lt;50 копий/мл</b>	71%	64%
Откорректированное расхождение в зависимости от вида терапии ‡	7,4% (95% ДИ: 0,7%, 14,2%)	
<b>Отсутствие вирусологического отклика</b>	20%	28%
<b>РНК ВИЧ-1 &lt;50 копий /мл по исходным ковариатам</b>		
<b>Вирусная нагрузка на исходном уровне (копий/мл)</b>		
≤ 50000 копий/мл	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
> 50000 копий/мл	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
<b>CD4+ (клеток/ мм3) на исходном уровне</b>		
< 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%)
<b>Режим фоновой терапии</b>		
Генотипический индекс чувствительности * < 2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Генотипический индекс чувствительности * = 2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
<b>Применение DRV (дарунавир) в режиме фоновой терапии</b>		
DRV не применяется	143 / 214 (67%)	126 / 209 (60%)
Применение DRV с первичными мутациями применительно к ИП	58 / 68 (85%)	50 / 75 (67%)
Применение DRV без первичных мутаций применительно к ИП	50 / 72 (69%)	54 / 77 (70%)
<b>Пол участников исследования</b>		
Мужской	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Женский	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
<b>Расовая принадлежность</b>		
Европеоидная раса	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Афро-американцы/Другие	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
<b>Возраст (лет)</b>		
< 50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥ 50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
<b>Подтип ВИЧ</b>		
Клада В	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Клада С	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Другие†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)



9028 - 2020

НД РБ

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

Среднее увеличение числа CD4+ Т клеток (клетки/мм <sup>3</sup> )	162	153
‡ Показатель откорректирован по исходным факторам стратификации § 4 участника были исключены из анализа эффективности по причине наличия расхождений в данных в одном исследовательском центре * Генотипический индекс чувствительности (ГИЧ) определялся как общее число видов АРВТ в РФТ, к которым вирусный изолят пациента проявлял чувствительность на исходном уровне на основании тестов на генотипическую резистентность † Другие клады включали: Complex (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), все прочие < 10.		

В исследовании SAILING показатель вирусной супрессии (РНК ВИЧ-1 < 50 копий /мл) в группе, получавшей препарат Тивикай (71%), был статистически выше, чем в группе, получавшей ралтегравир (64%), в отметке времени Неделя 48 (p = 0,03).

В группе, получавшей препарат Тивикай, для меньшего числа испытуемых терапия была неэффективной при наличии связанной с лечением резистентности к ингибиторам интегразы (4/354, 1%), в сравнении с группой, получавшей ралтегравир (17/361, 5%) (p = 0,003) (более подробно смотрите выше раздел «Резистентность *in vivo*»).

Пациенты с опытом предшествующей неэффективной терапии, которая включала применение ингибитора интегразы (и резистентность к препаратам класса ингибиторов интегразы)

В многоцентровом открытом несравнительном исследовании VIKING-3 (ING112574) взрослые участники, инфицированные ВИЧ-1, которые ранее получали АРВТ и у которых отмечалась вирусологическая неэффективность лечения и резистентность к ралтегравиру и/или элвитегравиру на момент проведения исследования или в анамнезе, получали препарат Тивикай 50 мг два раза в сутки, при этом в течение 7 дней применялся режим текущей неэффективной фоновой терапии, с последующей, начиная с Дня 8, оптимизацией фоновой АРВТ. В исследование было включено 183 пациента: 133 участника с резистентностью к ИИ (ингибиторам интегразы) на этапе скрининга и 50 участников – только с информацией о резистентности в анамнезе (не на этапе скрининга). Применение ралтегравира/элвитегравира было частью режима текущей неэффективной терапии у 98/183 пациентов (частью предшествующей неэффективной терапии у других пациентов). Исходно медиана возраста участников составила 48 лет, 23% испытуемых были женского пола, 29% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе и у 20% участников исследования было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С. Исходно медиана CD4+ составила 140 клеток/мм<sup>3</sup>, медиана продолжительности предшествующей АРВТ равнялась 14 годам, у 56% участников исследования было отмечено наличие CDC класса С. У испытуемых отмечалась множественная резистентность к разным классам АРВТ на исходном уровне: у 79% пациентов – резистентность к  $\geq 2$  НИОТ, у 75% пациентов – резистентность к  $\geq 1$  ННИОТ и у 71% пациентов отмечалось  $\geq 2$  мутаций применительно к ИП (ингибиторам протеазы); у 62% пациентов был обнаружен вирус, отличный от R5. Среднее изменение показателей РНК ВИЧ в сравнении с исходным уровнем в отметке времени День 8 (первичная конечная точка) составило -1,4 log<sub>10</sub> копий/мл (95% ДИ -1,3 – -1,5 log<sub>10</sub>, p < 0,001). Ответ был связан с типом мутации применительно к ИИ на исходном уровне, как показано в Таблице 7.

**Таблица 7 Вирусологический ответ (День 8) после 7 дней функциональной монотерапии у пациентов, которые принимали RAL/EVG в составе режима текущей неэффективной терапии, исследование VIKING 3**

Исходные параметры	Долутеграви́р (DTG) 50 мг два раза в сутки N=88*		
	n	Среднее (стандартное отклонение) содержание РНК ВИЧ-1 в плазме log <sub>10</sub> копий/мл	Медиана
Группа пациентов с полученной мутацией применительно к ИИ на исходном уровне с продолжающейся терапией RAL/EVG (ралтегравир / элвитегравир)			
Первичная мутация отличная от Q148H/K/R <sup>a</sup>	48	- 1,59 (0,47)	- 1,64
Q148+1 вторичная мутация <sup>b</sup>	26	- 1,14 (0,61)	- 1,08
Q148+ ≥ 2 вторичные мутации <sup>b</sup>	14	- 0,75 (0,84)	- 0,45
<p>* Из 98 участников исследования, получавших RAL/EVG в составе режима текущей неэффективной терапии, у 88 человек отмечены поддающиеся обнаружению первичные мутации применительно к ИИ на исходном уровне, а также в отметке времени День 8 определено содержание РНК ВИЧ-1 в плазме в качестве исхода для проведения оценки.</p> <p><sup>a</sup> Включая первичные мутации применительно к резистентности к ИИ: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q</p> <p><sup>b</sup> Вторичные мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.</p>			

У пациентов, у которых не были выявлены поддающиеся обнаружению первичные мутации на исходном уровне (N=60) (то есть применение RAL/EVG не было частью текущей неэффективной терапии) отмечено 1,63 log<sub>10</sub> снижение вирусной нагрузки в отметке День 8.

По окончании фазы функциональной монотерапии фоновая терапия была оптимизирована у тех участников исследования, у которых это было возможно. Общая частота ответа, зафиксированная на протяжении 24 недель терапии, 69% (126/183), в целом оставалась устойчивой и в течение 48 недель, при том, что у 116/183 (63%) пациентов отмечался уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (ИТ-Е, алгоритм моментального снимка). После исключения пациентов, которые прекратили терапию, поскольку она была неэффективной, а также тех участников исследования, которые допустили значительные отклонения от протокола (прием неточной дозы долутеграви́ра, одновременное применение запрещённых препаратов), вошедших в «Популяцию вирусологического исхода (ВИ)», соответствующие показатели частоты отклика составили 75% (120/161, Неделя 24) и 69% (111/160, Неделя 48).

Показатель частоты ответа был ниже в случае наличия мутации Q148 исходно и в особенности при наличии ≥ 2 вторичных мутаций, смотрите Таблицу 8. Общий индекс чувствительности (ОИЧ) при оптимизированном режиме фоновой терапии (ОРФТ) не был связан с ответом на лечение ни в отметке Неделя 24, ни в отметке Неделя 48.

9028 - 2020

НДРБ



**Таблица 8 Ответ с учетом резистентности на исходном уровне, исследование VIKING-3. Популяция ВИ (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл, алгоритм моментального снимка)**

Группа с полученной мутацией применительно к ИИ	Неделя 24 (N = 161)					Неделя 48 (N = 160)
	ОИЧ = 0	ОИЧ = 1	ОИЧ = 2	ОИЧ > 2	Всего	Всего
Без первичной мутации применительно к ИИ <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	2/2 (100%)	20/20 (100%)	21/27 (78%)	8/10 (80%)	51/59 (86%)	50/58 (86%)
Q148 + 1 вторичная мутация <sup>3</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)	19/31 (61%)
Q148 + ≥ 2 вторичных мутаций <sup>3</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)	4/16 (25%)

<sup>1</sup> Резистентность только к ИИ, фенотипическая или в анамнезе.  
<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.  
<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.  
ОИЧ: комбинированный показатель генотипической и фенотипической резистентности (оценка базы данных Monogram Biosciences).

Медиана изменения числа CD4+ Т клеток от исходного уровня в исследовании VIKING-3 составила 61 клеток/мм<sup>3</sup> в отметке времени Неделя 24 и 110 клеток/мм<sup>3</sup> в отметке времени Неделя 48.

В двойном слепом исследовании с контролем плацебо VIKING-4 (ING116529) 30 взрослых участников, инфицированных ВИЧ-1, с первичной генотипической резистентностью к ИИ, выявленной на этапе скрининга, которым ранее проводилась АРВТ, были рандомизированы для приема долутегравира 50 мг два раза в сутки или плацебо при текущем режиме неэффективной терапии в течение 7 дней, за которыми следовала немаскированная фаза, в течение которой все участники получали долутеграви́р. На исходном уровне медиана возраста участников составила 49 лет, 20% испытуемых были женщины, 58% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе и у 23% участников исследования было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С. Исходно медиана CD4+ составила 160 клеток/мм<sup>3</sup>, медиана продолжительности предшествующей АРВТ равнялась 13 годам, у 63% участников исследования было отмечено наличие CDC класса С. У пациентов отмечалась множественная резистентность к разным классам АРВТ на исходном уровне: у 80% пациентов – резистентность к ≥ 2 НИОТ, у 73% пациентов – резистентность к ≥ 1 ННИОТ и у 67% пациентов отмечалось ≥ 2 мутаций применительно к ИП (ингибиторам протеазы); у 83% пациентов был обнаружен вирус, отличный от R5. У 16 из 30 пациентов (53%) исходно имелся вирус Q148. Первичная конечная точка в отметке времени День 8 свидетельствовала, что применение долутегравира 50 мг два раза в сутки было более эффективным в сравнении с плацебо; откорректированный показатель среднего расхождения в зависимости от вида терапии в отношении изменения содержания РНК ВИЧ-1 в плазме в сравнении с исходным уровнем составил -1,2 log<sub>10</sub> копий/мл (95% ДИ -1,5 - -0,8 log<sub>10</sub> копий/мл, p < 0,001). Ответы в отметке День 8 в исследовании с контролем плацебо полностью соответствовали результатам, полученным в исследовании VIKING-3 (без контроля плацебо), включая данные по категориям резистентности к ингибиторам интегразы на исходном уровне. На неделе 48 у 12 из 30 (40%) пациентов наблюдался

БД РБ  
9028 - 2020

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

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

Пациенты детского возраста

В рамках продолжающегося 48-недельного многоцентрового открытого исследования I/II фазы (P1093/ING112578) выполнялась оценка фармакокинетических параметров, безопасности, переносимости и эффективности долутегравира в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, и диспергируемых таблеток при введении препарата один раз в сутки в рамках комбинированных схем терапии у инфицированных ВИЧ-1 младенцев, детей и подростков в возрасте от ≥ 4 недель до < 18 лет, большинство из которых ранее получали лечение.

Результаты изучения эффективности (Таблица 9) включают участников, которые получали рекомендуемые дозы (один раз в сутки) препарата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, или диспергируемых таблеток.

**Таблица 9 Противовирусная и иммунологическая активность вплоть до 24-й недели и 48-й недели у пациентов детского возраста**

	Неделя 24 N = 75		Неделя 48 N = 66	
	n/N	% (95 % ДИ)	n/N	% (95 % ДИ)
Доля участников с РНК ВИЧ < 50 кл/мл <sup>a,b</sup>	42/75	56 (44,1; 67,5)	43/66	65,2 (52,4; 76,5)
Доля участников с РНК ВИЧ < 400 кл/мл <sup>b</sup>	62/75	82,7 (72,2; 90,4)	53/66	80,3 (68,7; 89,1)
	<b>Медиана (n)</b>	<b>(Q1, Q3)</b>	<b>Медиана (n)</b>	<b>(Q1, Q3)</b>
Изменение количества CD4+ клеток по сравнению с исходным уровнем (кл/мм <sup>3</sup> )	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.				
<sup>a</sup> Результаты на уровне < 200 кл/мл, полученные с помощью теста на РНК ВИЧ-1 с использованием нижнего предела обнаружения (LLOD), составляющего 200 кл/мл, были цензурированы до > 50 кл/мл в данном анализе.				
<sup>b</sup> В рамках анализов использовался алгоритм Snapshot.				

Среди участников, у которых было зарегистрировано отсутствие вирусологического ответа, 5 из 36 приобрели связанную с резистентностью к ингибиторам интегразы замену G118R. Из данных пяти участников, у 4 имели место следующие дополнительные замены, связанные с интегразой: L74M, E138E/K, E92E/Q и T66I. У четырех из 5 участников с новой заменой G118R имелись фенотипические данные. КИ (кратность изменения по сравнению с вирусом дикого типа) для долутегравира у данных четырех участников ранжировалась от 6-кратной до 25-кратной.

Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств отсрочило обязательство предоставлять результаты исследований применения препарата Тивикай у педиатрических пациентов в возрасте от 4 недель до менее 12 лет с ВИЧ инфекцией (информацию о применении у педиатрических пациентов смотрите в разделе 4.2).

Нет данных о применении долутегравира плюс ламивудин в качестве двухкомпонентной схемы лечения у детей.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика долутегравира схожа у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Вариабельность фармакокинетики (ФК) долутегравира классифицируется от низкой до умеренной. В исследованиях Фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации среди участников CVb% для AUC и C<sub>max</sub> изменялся от ~ 20 до 40 %, а C<sub>t</sub> (концентрация в конце интервала между приемами лекарственного средств) – от 30 до 65 % во всех исследованиях. Вариабельность ФК долутегравира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Индивидуальная вариабельность (CVw%) ниже вариабельности между индивидуумами.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, и диспергируемые таблетки имеют разный уровень биодоступности. Относительная биодоступность диспергируемых таблеток приблизительно в 1,6 раза выше по сравнению с биодоступностью таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Таким образом, доза долутегравира в размере 50 мг, введенная в форме таблетки (-ок), покрытой (-ых) пленочной оболочкой, будет обладать уровнем экспозиции, аналогичным уровню экспозиции дозы долутегравира в размере 30 мг, введенной в виде шести диспергируемых таблеток дозировкой 5 мг. Аналогично этому, доза долутегравира в размере 40 мг, введенная в виде четырех таблеток, покрытых пленочной оболочкой, дозировкой 10 мг, обеспечит уровень экспозиции, аналогичный уровню экспозиции дозы долутегравира в размере 25 мг, введенной в виде пяти диспергируемых таблеток дозировкой 5 мг

### Всасывание

Долутегравир быстро абсорбируется после приема внутрь препарата в форме таблетки, медиана T<sub>max</sub> составляет 2–3 час.

Пища повышает степень всасывания долутегравира и снижает его скорость. Биодоступность долутегравира зависит от содержания пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров показатель AUC<sub>(0-∞)</sub> долутегравира увеличивался на 33%, 41% и 66%, значение C<sub>max</sub> увеличивалось на 46%, 52% и 67%, T<sub>max</sub> удлинялось до 3, 4 и 5 часов по сравнению с 2 часами при приеме препарата натощак, соответственно для таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Указанные увеличения показателей могут иметь клиническое значение в случае наличия резистентности к определенному ингибитору интегразы. Ввиду этого ВИЧ-инфицированным пациентам с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы рекомендуется принимать препарат Тивикай с пищей (смотрите раздел 4.2).

Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена.

### Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутегравир в значительной степени (> 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. По материалам популяционного анализа фармакокинетики, у пациентов, инфицированных ВИЧ, кажущийся объем распределения составляет от 17 л до 20 л. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависит



от концентрации долутегравира. Соотношения общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составили от 0,441 до 0,535, что указывает на минимальную связь радиоактивности с клеточными компонентами крови. Свободная фракция долутегравира в плазме крови увеличивается при низких уровнях сывороточного альбумина ( $< 35$  г/л), что наблюдается у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести.

Долутеграви́р проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 ранее не леченных пациентов, получавших по неизменяемой схеме долутеграви́р плюс абакавир / ламивудин, концентрация долутеграви́ра в СМЖ составила в среднем 18 нг/мл (сопоставимо с концентрацией свободного препарата в плазме и выше  $IC_{50}$ ).

Долутеграви́р присутствует в мужских и женских половых органах. Показатель AUC в цервико-вагинальной жидкости, цервикальной и вагинальной тканях составил 6–10 % от аналогичного показателя в плазме крови в равновесном состоянии. Показатель AUC в семенной жидкости составил 7 %, а в тканях прямой кишки – 17 % от аналогичного показателя в плазме крови при равновесной концентрации.

#### Биотрансформация

Долутеграви́р главным образом метаболизируется путем глюкуронидации через UGT1A1 с незначительным компонентом CYP3A. Долутеграви́р является основным соединением, циркулирующим в плазме крови; выведение активной субстанции в неизменном виде через почки незначительное ( $< 1$  % дозы). 53% общей дозы, принятой перорально, выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, полностью или частично это связано с неполным всасыванием лекарственного препарата или с выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который дальше может распадаться до образования исходного соединения в просвете кишечника. 32% общей дозы, принятой перорально, выводится с мочой в форме эфира глюкуронида долутеграви́ра (18,9% от общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6% от общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензильного углерода (3,0% от общей дозы).

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

*In vitro* долутеграви́р демонстрирует отсутствие прямого ингибирования либо слабое ингибирование ( $IC_{50} > 50$  мкмоль) изоферментов системы цитохрома P<sub>450</sub> (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT)1A1 или UGT2B7, либо переносчиков Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутеграви́р не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании этих данных не ожидается, что, долутеграви́р может повлиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами основных ферментов или переносчиков (смотрите раздел 4.5).

*In vitro* долутеграви́р не являлся субстратом OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1 человека.

#### Выведение

Конечный период полувыведения долутеграви́ра составляет ~14 часов. Кажущийся общий клиренс (CL/F) приблизительно 1л/час у пациентов, инфицированных ВИЧ, по данным популяционного анализа фармакокинетики.

#### Линейность / нелинейность

Линейность фармакокинетики долутеграви́ра зависит от дозировки и лекарственной формы. После приема внутрь таблетки долутеграви́р, покрытой пленочной оболочкой, как правило, проявлял нелинейную фармакокинетику, с менее чем дозозависимым



НД РБ  
9028 - - 2020СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

повышением плазменной экспозиции с 2 до 100 мг, однако в интервале от 25 мг до 50 мг повышение экспозиции долутегравира является дозопропорциональным для лекарственной формы таблетка, покрытая пленочной оболочкой. При приеме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 50 мг препарата два раза в сутки экспозиция на протяжении 24 часов увеличивалась примерно вдвое в сравнении с применением таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 50 мг один раз в сутки.

#### Фармакокинетические / фармакодинамические взаимодействия

В рандомизированном исследовании с целью определения оптимальной дозы у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, которые получали монотерапию долутегравиrom (ING111521), отмечалось быстрое и дозозависимое противовирусное действие, среднее снижение РНК ВИЧ-1 на 11 день составило  $2,5 \log_{10}$  при приеме 50 мг долутегравира. Данный противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней после приема последней дозы в группе пациентов, принимавших таблетки долутегравира, покрытые пленочной оболочкой 50 мг.

Моделирование фармакокинетики/фармакодинамики с использованием объединенных данных клинических исследований у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы указывает на то, что увеличение дозы долутегравира с таблетки, покрытой пленочной оболочкой, 50 мг 2 раза в сутки до 100 мг 2 раза в сутки может повысить эффективность долутегравира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы и ограниченными опциями лечения в связи с наличием распространенной множественной резистентности к различным классам. Предполагалось, что пропорциональное число ответов на лечение (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) на неделе 24 увеличится на 4-18% у пациентов с мутацией Q148 +  $\geq 2$  вторичными мутациями из G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Несмотря на то, что данные результаты не были подтверждены в клинических исследованиях, назначение данной увеличенной дозы может рассматриваться у пациентов с наличием мутации Q148 +  $\geq 2$  вторичных мутаций из G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, для которых ограничено количество возможных вариантов лечения в связи с наличием распространенной множественной резистентности к различным классам. Клинические данные по безопасности или эффективности приема таблеток долутегравира, покрытых пленочной оболочкой, в дозе 100 мг 2 раза в сутки отсутствуют. Сопутствующее лечение атазанавиром значительно увеличивает экспозицию долутегравира. Атазанавир не следует применять с указанной высокой дозой долутегравира в связи с отсутствием данных по безопасности.

#### Особые группы пациентов

##### Дети

Данные фармакокинетики долутегравира у 10 ВИЧ-1-инфицированных подростков (в возрасте от 12 лет до < 18 лет), ранее получавших антиретровирусное лечение, показали, что при приеме 50 мг препарата Тивикай внутрь один раз в сутки экспозиция долутегравира была сопоставима с аналогичным показателем у взрослых пациентов, которые получали 50 мг препарата Тивикай внутрь один раз в сутки.

Фармакокинетика долутегравира при приеме один раз в сутки в форме диспергируемых таблеток и таблеток, покрытых с пленочной оболочкой, у ВИЧ-1 (вирус иммунодефицита человека) инфицированных младенцев, детей и подростков в возрасте от 4 недель до 18 лет, оценивалась в рамках двух продолжающихся исследований (P1093/ING112578 и ODYSSEY/201296). Краткий обзор смоделированной концентрации в плазме крови и площади под фармакокинетической прямой в равновесном состоянии для дозы лекарственного средства, применяющейся при приеме один раз в сутки, с распределением по массе тела приводится в таблице 10.

**Таблица 10. Резюме смоделированных фармакокинетических параметров долутегравира при приеме один раз в сутки, с распределением по массе тела у детей, инфицированных ВИЧ-1**

Масса тела (кг)	Лекарственная форма долутегравира <sup>a</sup>	Однократная доза при приеме один раз в сутки (мг)	Фармакокинетический параметр Среднее геометрическое значение (90%-ный ДИ)		
			С <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>0-24h</sub> (мкг*ч/мл)	C <sub>24h</sub> (нг/мл)
От 3 до < 6	DT	5	4,02 (2,12, 7,96)	49,4 (21,6, 115)	1070 (247, 3830)
От 6 до < 10 <sup>b</sup>	DT	10	5,90 (3,23, 10,9)	67,4 (30,4, 151)	1240 (257, 4580)
От 6 до < 10 <sup>c</sup>	DT	15	6,67 (3,75, 12,1)	68,4 (30,6, 154)	964 (158, 4150)
От 10 до < 14	DT	20	6,61 (3,80, 11,5)	63,1 (28,9, 136)	719 (102, 3340)
От 14 до < 20	DT	25	7,17 (4,10, 12,6)	69,5 (32,1, 151)	824 (122, 3780)
	FCT	40	6,96 (3,83, 12,5)	72,6 (33,7, 156)	972 (150,4260)
От 20 до < 25	DT	30	7,37 (4,24, 12,9)	72,0 (33,3, 156)	881 (137,3960)
	FCT	50	7,43 (4,13, 13,3)	78,6 (36,8, 171)	1080 (178, 4690)
От 25 до < 30	FCT	50	6,74 (3,73, 12,1)	71,4 (33,2, 154)	997 (162, 4250)
От 30 до < 35	FCT	50	6,20 (3,45, 11,1)	66,6 (30,5, 141)	944 (154, 4020)
≥ 35	FCT	50	4,93 (2,66, 9,08)	54,0 (24,4, 118)	814 (142, 3310)
<b>Целевой показатель: среднее геометрическое значение</b>				<b>46 (37-134)</b>	<b>995 (697-2260)</b>

DT = диспергируемая таблетка;  
 FCT = таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

a. Биодоступность долутегравира в форме DT превышает биодоступность долутегравира в форме FCT приблизительно в 1,6 раз.  
 b. В возрасте менее 6 месяцев.  
 c. **В возрасте 6 месяцев и старше.**

Краткий обзор смоделированной концентрации в плазме крови и площади под фармакокинетической прямой в равновесном состоянии для дозы лекарственного средства, применяющейся при альтернативной схеме приема два раза в сутки, с распределением по массе тела приводится в таблице 11. В отличие от приема один раз в сутки, смоделированные данные в отношении альтернативной схемы приема два раза в сутки не были подтверждены в рамках клинических испытаний.



**Таблица 11. Резюме смоделированных фармакокинетических параметров долутегравира при альтернативной схеме приема два раза в сутки, с распределением по массе тела у детей, инфицированных ВИЧ-1**

Масса тела (кг)	Лекарственная форма долутегравира <sup>a</sup>	Однократная доза при приеме два раза в сутки (мг)	Фармакокинетический параметр Среднее геометрическое значение (90%-ный ДИ)		
			C <sub>max</sub> (мкг/мл)	AUC <sub>0-12h</sub> (мкг*ч/мл)	C <sub>12h</sub> (нг/мл)
От 6 до < 10 <sup>b</sup>	DT	5	4,28 (2,10, 9,01)	31,6 (14,6, 71,4)	1760 (509, 5330)
От 6 до < 10 <sup>c</sup>	DT	10	6,19 (3,15, 12,6)	43,6 (19,4, 96,9)	2190 (565, 6960)
От 10 до < 14	DT	10	4,40 (2,27, 8,68)	30,0 (13,5, 66,0)	1400 (351, 4480)
От 14 до < 20	DT	15	5,78 (2,97, 11,4)	39,6 (17,6, 86,3)	1890 (482, 6070)
	FCT	20	4,98 (2,55, 9,96)	35,9 (16,5, 77,4)	1840 (496, 5650)
От 20 до < 25	DT	15	5,01 (2,61, 9,99)	34,7 (15,8, 76,5)	1690 (455, 5360)
	FCT	25	5,38 (2,73, 10,8)	39,2 (18,1, 85,4)	2040 (567, 6250)
От 25 до < 30	DT	15	4,57 (2,37, 9,05)	32,0 (14,6, 69,1)	1580 (414, 4930)
	FCT	25	4,93 (2,50, 9,85)	35,9 (16,4, 77,4)	1910 (530, 5760)
От 30 до < 35	FCT	25	4,54 (2,31, 9,10)	33,3 (15,3, 72,4)	1770 (494, 5400)
≥ 35	FCT	25	3,59 (1,76, 7,36)	26,8 (12,1, 58,3)	1470 (425, 4400)

DT = диспергируемая таблетка;

FCT = таблетка, покрытая пленочной оболочкой.

a. Биодоступность долутегравира в форме DT превышает биодоступность долутегравира в форме FCT приблизительно в 1,6 раз.

b. В возрасте менее 6 месяцев.

c. **В возрасте 6 месяцев и старше.**

#### Пациенты пожилого возраста

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

Данные о фармакокинетике долутегравира при применении у пациентов старше 65 лет ограничены.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс неизмененного активного вещества является второстепенным путем выведения долутегравира. Было проведено исследование фармакокинетики разовой дозы 50 мг долутегравира в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (CL<sub>Cr</sub> <30 мл/мин) и в подобранной контрольной группе здоровых добровольцев. Экспозиция долутегравира у испытуемых с почечной недостаточностью тяжелой степени снижается приблизительно на 40%.

Механизм указанного снижения неизвестен. У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Исследования препарата Тивикай в группе пациентов, находящихся на диализе, не проводились.

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

Долутегравир метаболизируется и выводится, главным образом, печенью. Однократная доза 50 мг долутегавира в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, вводилась 8 пациентам с печеночной недостаточностью умеренной степени (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 подобранным здоровым добровольцам из контрольной группы. В то время как общая концентрация долутегавира в плазме была одинаковой, экспозиция несвязанного долутегавира увеличилась в 1,5 – 2 раза у испытуемых с печеночной недостаточностью умеренной степени в сравнении со здоровыми добровольцами из контрольной группы. У пациентов с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени коррекции дозы не требуется. Влияние печеночной недостаточности тяжелой степени на фармакокинетику препарата Тивикай не исследовалось.

#### Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Нет доказательств того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долутегавира в степени, имеющей клиническое значение. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у пациентов с генотипами UGT1A1 (n = 7), у которых отмечался слабый метаболизм долутегавира, клиренс долутегавира был снижен на 32 %, а показатель AUC был на 46 % выше в сравнении с пациентами с генотипами, которые ассоциировались с нормальным метаболизмом через UGT1A1 (n = 41).

#### Пол

Популяционный ФК анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не выявил клинически значимого влияния половой принадлежности пациента на экспозицию долутегавира.

#### Раса

Популяционный ФК анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не выявил клинически значимого влияния расовой принадлежности пациента на экспозицию долутегавира. Фармакокинетические параметры долутегавира после однократного приема внутрь испытуемыми японцами аналогичны соответствующим параметрам, отмеченным у испытуемых из западных стран (США).

#### Коинфицирование гепатитом В или С

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что коинфицирование вирусом гепатита С не оказывает клинически значимого эффекта на экспозицию долутегавира. Данные о пациентах с коинфекцией гепатита В ограничены.

Отсутствуют данные по применению долутегавира в сочетании с ламивудином как двухкомпонентной схемы лечения у пациентов детского возраста.

### 5.3. Данные доклинической безопасности

Долутегравир не оказал какое-либо мутагенное или кластогенное воздействие при проведении испытаний *in vitro* на бактериях и культивируемых клетках млекопитающего, а также в рамках микроядерного анализа *in vivo* у грызунов. Долутегравир не оказал какое-либо канцерогенное воздействие в рамках долгосрочных исследований на мышах и крысах. Долутегравир не оказал какое-либо влияние на репродуктивную функцию самцов и самок крысы при введении доз вплоть до 1 000 мг/кг в сутки, что являлось наибольшей исследованной дозой (в 24 раза превышает величину клинической экспозиции у человека при введении препарата в дозе 50 мг два раза в сутки согласно показателю площади под фармакокинетической кривой (AUC)).

Пероральное введение долутегравира беременным крысам в дозах вплоть до 1 000 мг/кг в сутки в период с 6-го по 17-й день беременности не привело к какой-либо материнской токсичности, онтогенетической токсичности или тератогенности (в 27 раз превышает величину клинической экспозиции у человека при введении препарата в дозе 50 мг два раза в сутки согласно показателю AUC).

Пероральное введение долутегравира беременным кроликам в дозах вплоть до 1 000 мг/кг в сутки в период с 6-го по 18-й день беременности не привело к какой-либо онтогенетической токсичности или тератогенности (эквивалентно 0,40-кратной величине клинической экспозиции у человека при введении препарата в дозе 50 мг два раза в сутки согласно показателю AUC). Развитие материнской токсичности (сниженное потребление корма, скудные или отсутствующие фекалии/моча, замедленный прирост массы тела) у кроликов наблюдалось при введении препарата в дозе 1 000 мг/кг (эквивалентно 0,40-кратной величине клинической экспозиции у человека при введении препарата в дозе 50 мг два раза в сутки согласно показателю AUC).

В рамках исследования токсичности у молодых особей крысы в результате введения долутегравира было зарегистрировано два случая смерти у детенышей до отъема при использовании дозы, составляющей 75 мг/кг в сутки. В течение периода введения препарата до отъема средний прирост массы тела в данной группе был пониженным, при этом снижение продолжалось в течение всего исследования для самок во время периода после отъема. Величина системной экспозиции при использовании данной дозы (согласно показателю AUC) долутегравира была приблизительно в 17–20 раз выше по сравнению с величиной экспозиции у человека при введении препарата в дозе, рекомендуемой для детей. Какие-либо новые органы-мишени у молодых особей по сравнению со взрослыми особями обнаружены не были. В рамках исследования пре- и постнатального развития у крыс сниженная масса тела у развивающегося потомства наблюдалась в период лактации при использовании дозы, токсичной для материнского организма (приблизительно в 27 раз превышает величину экспозиции у человека при введении максимальной рекомендуемой для человека дозы).

Оценка влияния длительного ежедневного введения высоких доз долутегравира выполнялась в рамках исследований токсического воздействия при многократном пероральном введении у крыс (вплоть до 26 недель) и обезьян (вплоть до 38 недель). Основным эффектом долутегравира являлись желудочно-кишечная непереносимость или раздражение желудочно-кишечного тракта у крыс и обезьян при использовании доз, обеспечивающих системную экспозицию, которая эквивалентна приблизительно 21-кратной и 0,82-кратной величине клинической экспозиции у человека при введении препарата в дозе 50 мг два раза в сутки согласно показателю AUC соответственно.

Поскольку считается, что желудочно-кишечная непереносимость обусловлена местным введением активной субстанции, выраженные в мг/кг или мг/м<sup>2</sup> значения являются подходящими детерминантами границ безопасности для данного вида токсичности. Желудочно-кишечная непереносимость у обезьян была зарегистрирована при использовании дозы, которая превышает клиническую дозу препарата для человека, составляющую 50 мг два раза в сутки, в 15 раз в эквиваленте мг/кг (исходя из массы тела человека, составляющей 50 кг) и в 5 раз в эквиваленте мг/м<sup>2</sup>.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Маннит (E421), целлюлоза микрокристаллическая, повидон K29/32, натрия крахмалгликолят, натрия стеарилфумарат, Опадрай II желтый 85F92461 (поливиниловый спирт частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол/полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид желтый (E172)).

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 30°C.

### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, во флаконе из полиэтилена высокой плотности, снабженном полиэтиленовой термозапечатаваемой пленкой и навинчивающейся крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

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

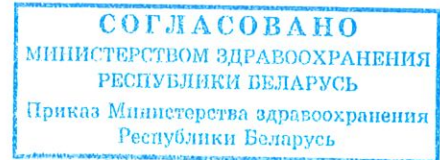
Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

### **Условия отпуска**

По рецепту

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK  
980 Грейт Вест Роуд Brentford Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West



Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Тел. +44 20 8047 5000

Факс +44 20 8047 5000

**7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО  
УДОСТОВЕРЕНИЯ.**

Представительства ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского, 7А – 400

Тел. +375-017-3742016

Факс +375-017-3571866

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: №10415/15/16/20

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,  
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: 10.08.2020

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг: 24.03.2022