

ІНСТРУКЦІЯ  
для медичного застосування лікарського засобу

ТІВІКЕЙ  
(TIVICAY™)

**Склад:**

*діюча речовина:* долутегравір;

1 таблетка містить 50 мг долутегравіру у формі долутегравіру натрію;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), целюлоза мікрोकристалічна, повідон К29/32, натрію стеарилфумарат, натрію крохмальгліколят;

оболонка таблетки: Opadry® II жовтий 85F92461.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* жовті, круглі, двоопуклі таблетки з маркуванням «SV 572» з однієї сторони та «50» з іншої сторони.

**Фармакотерапевтична група.** Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії. Інгібітори інтегрази. Долутегравір. Код АТХ J05A J03.

**Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка*

Механізм дії

Долутегравір пригнічує ВІЛ-інтегразу, зв'язуючись з активним центром ферменту інтегрази і блокуючи етап інтеграції ретровірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК), який є основним для циклу реплікації вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

*Противірусна дія в комбінації з іншими противірусними препаратами*

Не відмічалось жодного антагоністичного ефекту *in vitro* при застосуванні долутегравіру з іншими досліджуваними антиретровірусними препаратами: ставудином, абакавіром, ефавіренцом, невірапіном, лопінавіром, ампренавіром, енфувіридом, маравіроком та ралтегравіром. До того ж, не відмічалось жодних антагоністичних ефектів для долутегравіру та адефовіру, а рибавірин не справляв видимого впливу на дію долутегравіру.

*Вплив сироватки людини*

У 100 % сироватці людини була в середньому 75-кратна зміна ІС (інгібуючої концентрації), в результаті чого ІС<sub>90</sub>, скоригована з урахуванням зв'язування з білками, становила 0,064 мкг/мл.

Резистентність

*Резистентність in vitro*

Для дослідження розвитку резистентності *in vitro* застосовувалися серійні пасажі. При використанні лабораторного штаму ВІЛ III під час пасажу протягом 112 днів мутації з'являлися повільно, із замінами в положеннях S153Y та F, що призводило до максимальної зміни чутливості, яка дорівнює 4 (діапазон 2–4). Ці мутації не відмічались у пацієнтів, які отримували долутегравір під час клінічних досліджень. У штаму NL432 були відмічені мутації E92Q (FC 3) та G193E (а також FC 3). Мутація E92Q була у пацієнтів з повільною резистентністю до ралтегравіру, які потім отримували долутегравір (кваліфіковано як вкрай рідкісні).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



мутацію для долутегравіру).

В подальших експериментах із залученням культур підтипу В мутація R263K відмічалася у всіх п'яти культурах (через 20 тижнів і пізніше). В підтипі культур С (n = 2) та A/G (n = 2) заміна інтегрази R263K була відмічена в одній культурі, а G118R – в двох культурах. Про мутацію R263K повідомлялося у двох пацієнтів, які отримували антиретровірусну терапію і не отримували інгібітори інтегрази (INI) з підтипами В та С, але без впливу на чутливість до долутегравіру *in vitro*. Мутація G118R знижувала чутливість до долутегравіру в сайт-направлених мутантах (FC 10), але не виявлялася у пацієнтів, які отримували долутегравір в програмі фази III.

Первинні мутації для ралтегравіру/елвітегравіру (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q та T66I) не впливали на *in vitro* чутливість до долутегравіру як окремі мутації. Якщо мутації, що були кваліфіковані як вторинні, асоційовані з інгібітором інтегрази (для ралтегравіру/елвітегравіру), додавалися до цих первинних мутацій в експерименті з сайт-направленими мутантами, чутливість до долутегравіру залишалася незмінною (FC < 2 проти «дикого» типу вірусу), за винятком випадків мутацій Q148, при яких у комбінаціях з відомими вторинними мутаціями спостерігався показник FC на рівні 5–10 або вище. Вплив Q148-мутацій (H/R/K) також був підтверджений в експериментах з пасажем з сайт-направленими мутантами. В серійному пасажі зі штамом NL432, починаючи з сайт-направлених мутантів з прихованими мутаціями N155H або E92Q, резистентності не спостерігалось (значення FC не змінювалося, залишаючись близьким до 1). З іншого боку, починаючи з сайт-направлених мутантів з прихованими мутаціями Q148H (FC 1), відмічалось різноманіття вторинних мутацій з подальшим збільшенням показника FC до значень > 10.

Клінічно значиме значення фенотипу (FC проти «дикого» типу вірусу) не визначалося; генотипічна резистентність була кращим прогностичним показником результату.

705 культур, резистентних до ралтегравіру, були проаналізовані щодо чутливості до долутегравіру. Долутегравір мав показник FC ≤ 10 у 94 % з 705 клінічних культур.

#### *Резистентність in vivo*

У пацієнтів, які раніше не лікувалися і отримували долутегравір в поєднанні з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (NRTI) в фазі IIb та фазі III, не відмічалось виникнення резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази або до препаратів класу NRTI (n = 1118, спостереження протягом 48–96 тижнів). У пацієнтів, які раніше не отримували лікування, але які приймали долутегравір + ламівудин у дослідженнях GEMINI протягом 96 тижнів (n = 716), розвиток резистентності до класу інтегрази або до класу НІЗТ не спостерігався.

У пацієнтів з попередньою невдалою терапією, які не отримували препаратів класу інгібіторів інтегрази (дослідження SAILING), заміни інгібітору інтегрази відмічалися у 4 із 354 пацієнтів (спостереження протягом 48 тижнів), які отримували долутегравір в комбінації з фоновим режимом (ФР), обраним дослідником. З цих чотирьох пацієнтів двоє мали унікальну заміну інтегрази R263K з максимальним показником FC 1,93, у одного пацієнта була поліморфна заміна інтегрази V151V/I з максимальним показником FC 0,92 та у ще одного пацієнта були попередньо існуючі мутації інтегрази, причому вважалося, що він раніше вже отримував інгібітори інтегрази або був інфікований вірусом, резистентним до інгібіторів інтегрази. Мутація R263K також була виділена *in vitro* (див. вище).

За наявності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази (дослідження VIKING-3) на 24 тижні у 32 пацієнтів (усі вони отримували долутегравір у дозі 50 мг два рази на добу + оптимізовані фонові препарати) з вірусологічною неефективністю, визначеною протоколом (PDVF), були виділені такі мутації з парними генотипами: 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) та E157E/Q (n = 1). Резистентність до інгібіторів інтегрази, яка виникла протягом лікування, зазвичай з'являється у пацієнтів з мутацією Q148 в анамнезі (основний контроль або історичний контроль). В п'яти інших пацієнтів визначали PDVF між 24 та 28 тижнями лікування, із цих 5 пацієнтів зафіксовано мутації, які виникли протягом лікування.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



протягом лікування, або комбінації мутацій: L74I (n = 1), N155H (n = 2).

У дослідженні VIKING-4 застосовували долутегравір (плюс оптимізоване фонове лікування) суб'єктам з первинною генотипічною резистентністю до інгібіторів інтегрази, яку виявили при скринінгу 30 суб'єктів. Було виявлено такі ж самі мутації, що виникли протягом лікування, як і в дослідженні VIKING-3.

Вплив на електрокардіограму

При застосуванні дози, яка перевищувала рекомендовану дозу долутегравіру приблизно втричі, ніякого впливу на інтервал QT не відмічалось.

Клінічна ефективність та безпека

Пацієнти, які раніше не отримували лікування

Ефективність долутегравіру для ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які раніше не отримували лікування, базується на аналізі даних, отриманих протягом 96 тижнів, з двох рандомізованих міжнародних подвійно сліпих досліджень, які контролювалися за діючою речовиною (SPRING-2 (ING113086) та SINGLE [ING114467]), а також підтверджена даними з 96-тижневого відкритого рандомізованого активно контрольованого дослідження FLAMINGO (ING114915) та додатковими даними з відкритої фази SINGLE до 144 тижнів. Ефективність долутегравіру у поєднанні з ламівудином у дорослих підтверджується даними 96-тижневого дослідження, які отримано з двох 148-тижневих рандомізованих, багатоцентрових, подвійно сліпих досліджень відсутності меншої ефективності GEMINI-1 (204861) та GEMINI-2 (205543).

В дослідження SPRING-2 було рандомізовано 822 дорослих пацієнти, які отримали щонайменше одну дозу долутегравіру 50 мг один раз на добу або ралтегравіру (RAL) 400 мг два рази на добу. Обидва препарати застосовувалися з ABC/3TC або TDF/FTC. Вихідні дані пацієнтів були такими: середній вік становив 36 років, 14 % пацієнтів були жіночої статі, 15 % – представниками не європеїдної раси, 11 % пацієнтів були одночасно інфіковані вірусом гепатиту В та/або С і 2 % належали до класу С за класифікацією CDC (Центру профілактики і контролю за захворюваннями США). Ці характеристики були аналогічними у групах лікування. В дослідженні SINGLE було рандомізовано 833 пацієнти, які отримали щонайменше одну дозу долутегравіру 50 мг один раз на добу з фіксованою комбінацією абакавіру/ламівудину (DTG + ABC/3TC) або які отримували фіксовану комбінацію ефавіренцу/тенофовіру/ емтрицитабіну (EFV/TDF/FTC). Вихідні дані пацієнтів були такими: середній вік становив 35 років, 16 % пацієнтів були жіночої статі, 32 % – представниками не європеїдної раси, 7 % пацієнтів були одночасно інфіковані вірусом гепатиту С і 4 % належали до класу С за класифікацією CDC. Ці характеристики були аналогічними у групах лікування.

Первинні кінцеві точки та інші результати досліджень SPRING-2 та SINGLE, отримані через 48 тижнів (включаючи результати за основними вихідними незалежними змінними), показано в таблиці 1.

Таблиця 1

Відповідь пацієнтів на лікування в дослідженні SPRING-2 та SINGLE через 48 тижнів (Snapshot алгоритм, < 50 копій/мл)

Групи пацієнтів за ознаками	SPRING-2		SINGLE	
	50 мг долутегравіру один раз на добу + 2 NRTI, N = 411	RAL 400 мг два рази на добу + 2 NRTI, N = 411	50 мг долутегравіру + ABC/3TC один раз на добу, N = 414	EFV/TDF/FTC один раз на добу, N = 419
РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл	88 %	85 %	88 %	81 %
Різниця між групами порівняння*	2,5 % (95 % ДІ -2,2 %; 7,1 %)		7,4 % (95 % ДІ 2,5 %; 12,3 %)	
Відсутність вірусологічної	5 %	8 %	5 %	6 %

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє



реакції†				
<b>РНК ВІЛ-1 &lt; 50 копій/мл з основними змінними</b>				
<b>Початкове вірусне навантаження (копій/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>Вихідний показник CD4+ (клітин/мм<sup>3</sup>)</b>				
< 200	43/55 (78 %)	34/50 (68 %)	45/57 (79 %)	48/62 (77 %)
від 200 до < 350	128/144 (89 %)	118/139 (85 %)	143/163 (88 %)	126/159 (79 %)
≥ 350	190/212 (90 %)	199/222 (90 %)	176/194 (91 %)	164/198 (83 %)
<b>Фонові терапії NRTI</b>				
ABC/ЗТС	145/169 (86 %)	142/164 (87 %)	Н/Д (немає даних)	Н/Д
TDF/FTC	216/242 (89 %)	209/247 (85 %)	Н/Д	Н/Д
<b>Стать</b>				
Чоловіча	308/348 (89 %)	305/355 (86 %)	307/347 (88 %)	291/356 (82 %)
Жіноча	53/63 (84 %)	46/56 (82 %)	57/67 (85 %)	47/63 (75 %)
<b>Раса</b>				
Європеїдна	306/346 (88 %)	301/352 (86 %)	255/284 (90 %)	238/285 (84 %)
Інші	55/65 (85 %)	50/59 (85 %)	109/130 (84 %)	99/133 (74 %)
<b>Вік (років)</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 %)
Середня зміна показника CD4+ від вихідного рівня	230	230	246‡	187‡

\* Урівноважено для вихідних факторів стратифікації.

† Включає пацієнтів, які змінили ФР на новий клас препаратів або змінили ФР, не дозволений протоколом, або у зв'язку з відсутністю ефективності до 48 тижня (лише для дослідження SPRING-2), а також пацієнтів, які припинили лікування до 48 тижня у зв'язку з відсутністю або втратою ефективності, і пацієнтів, які мали ≥ 50 копій у 48-тижневому вікні.

‡ Урівноважена середня різниця між групами лікування була статистично достовірною ( $p < 0,001$ ).

Долутеґравір на 48-му тижні не поступався ралтеґравіру, і в дослідженні SINGLE долутеґравір + ABC/ЗТС перевершував ефавіренц/TDF/FTC ( $p = 0,003$ ), див. таблицю 1. В дослідженні SINGLE середній час до появи супресії вірусу був коротший при лікуванні пацієнтів долутеґравіром (28 проти 84 днів,  $p < 0,0001$ , аналіз був попередньо визначений і з поправкою на множинність).

На 96-му тижні результати узгоджуються з отриманими на 48-му тижні. Долутеґравір в дослідженні SPRING-2 не поступався ралтеґравіру (супресія вірусу в 81 % проти 76 % пацієнтів) і з середньою зміною кількості CD4-лімфоцитів 276 проти 264 клітин/мм<sup>3</sup> відповідно. В дослідженні SINGLE долутеґравір + ABC/ЗТС ще перевершував EFV/TDF/FTC (супресія вірусу в 80 % проти 72 %, різниця лікування 8,0 % (2,3, проти 13,8),  $p = 0,006$ ) із корегованою середньою зміною кількості CD4-лімфоцитів 325 проти 281 клітин/мм<sup>3</sup> відповідно.

На 144-му тижні у відкритій фазі дослідження SINGLE підтримувалося вірологічне пригнічення: у групі долутеґравіру + ABC/ЗТС воно склало 71 % та було вищим, ніж у групі EFV/TDF/FTC (63 %), різниця в лікуванні становила 8,3 (2,0; 14,6).

У відкритому рандомізованому і активно контрольованому дослідженні SPRING-2 (ING114915) 484 ВІЛ-1-інфікованих дорослих пацієнти без антиретровірусної терапії отримали

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



одну дозу або долутегравіру 50 мг один раз на день (n = 242), або дарунавіру/ритонавіру (DRV/r) 800 мг/100 мг один раз на день (n = 242), в обох випадках з введенням або ABC/3ТС, або TDF/FTC. На початку середній вік пацієнтів становив 34 роки, 15 % становили жінки, 28 % – представники не європеїдної раси, 10 % були інфіковані гепатитом В з сумісною або окремою інфекцією гепатиту С і 3 % належали до класу С згідно з CDC; ці характеристики були схожі у групах лікування. Вірусологічна супресія (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл) в групі долутегравіру (90 %) була вища за супресію в DRV/r групі (83 %) на 48-му тижні дослідження. Скоригована різниця в пропорції та 95 % ДІ становили 7,1 % (0,9, 13,2), p = 0,025. На 96-му тижні вірологічне пригнічення в групі долутегравіру (80 %) було вищим, ніж у групі DRV/r (68 %), різниця в лікуванні [DTG-(DRV+RTV)] склала 12,4 %; 95 % ДІ [4,7, 20,2].

У ідентичних 148-тижневих, рандомізованих, подвійно сліпих дослідженнях GEMINI-1 (204861) та GEMINI-2 (205543) 1433 дорослих ВІЛ-1 інфікованих суб'єкти, які раніше не отримували антиретровірусну терапію, рандомізували у дві групи: групу зі схемою з двома препаратами, яка включала прийом долутегравіру 50 мг плюс ламівудин 300 мг один раз на добу, або групу зі схемою з трьома препаратами, яка включала прийом долутегравіру 50 мг один раз на добу разом з фіксованою дозою тенофовіру/емтрицитабіну (TDF/FTC). У дослідження включали суб'єктів, у яких скринінг плазми крові виявив вміст РНК ВІЛ-1 від 1000 коп/мл до ≤ 500 000 коп/мл. На момент включення у дослідження у поєднаному аналізі середній вік пацієнтів становив 33 роки, 15 % учасників дослідження становили жінки, 31 % – представники не європеїдної раси, у 6 % була коінфекція гепатиту С та у 9 % – 3 стадія захворювання за класифікацією ЦКЗ. Приблизно третина пацієнтів були інфіковані не-В підтипами ВІЛ; ці характеристики були подібними у групах пацієнтів, які отримували різне лікування. На 48-му тижні супресія віремії (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл) у групі пацієнтів, які приймали долутегравір плюс ламівудин, була не менш ефективною, ніж у групі пацієнтів, які приймали долутегравір плюс тенофовір/емтрицитабін (TDF/FTC), як показано в таблиці 2. Результати поєданого аналізу збігалися з результатами окремих досліджень, у яких була досягнута первинна кінцева точка (різниця у пропорції < 50 копій/мл РНК ВІЛ-1 у плазмі крові на 48-му тижні на основі одномоментного алгоритму). Скоригована різниця становила -2,6 % (95 % ДІ -6,7; 1,5) для GEMINI-1 та -0,7 % (95 % ДІ -4,3; 2,9) для GEMINI-2 із попередньо встановленою межею неменшої ефективності 10 %.

Таблиця 2

Відповідь (< 50 копій/мл, одномоментний аналіз) у GEMINI 1 + 2, узагальнені дані

	Долутегравір + ламівудин (DTG + 3ТС) (N = 716) n/N (%)	Долутегравір + тенфовір/емтрицита- бін (DTG + TDF/FTC) (N = 717) n/N (%)
Усі пацієнти	655/716 (91)	669/717 (93)
скоригована різниця -1,7 % (ДІ 95 -4,4, 1,1) <sup>a</sup>		
За РНК ВІЛ-1 на вихідному рівні		
≤ 100 000 коп/мл	526/576 (91)	531/564 (94)
>100 000 коп/мл	129/140 (92)	138/153 (90)
За числом CD4+-клітин		
≤ 200 кл/мм <sup>3</sup>	50/63 (79)	51/55 (93)
>200 кл/мм <sup>3</sup>	605/653 (93)	618/662 (93)
За підтипом ВІЛ-1		
Підтип В	424/467 (91)	452/488 (93)
Не-В підтип	231/249 (93)	217/229 (95)
Рецидив до 48-го тижня <sup>b</sup>		
	6 (< 1)	4 (< 1)
Середнє значення зміни числа CD4-клітин на 48-му тижні у порівнянні з вихідним рівнем, кл/мм <sup>3</sup>	224	217

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє





<sup>a</sup> Скориговано з урахуванням вихідного рівня факторів стратифікації: РНК ВІЛ-1 у плазмі ( $\leq 100\ 000$  коп/мл порівняно з  $> 100\ 000$  коп/мл) та число CD4+-клітин ( $\leq 200$  кл/мм<sup>3</sup> порівняно з  $> 200$  кл/мм<sup>3</sup>).

<sup>b</sup> Підтверджена кількість РНК ВІЛ-1 у плазмі крові до  $\geq 200$  коп/мл після попередньо підтвердженої супресії до  $< 200$  коп/мл.

Через 96 тижнів дослідження значення у групі застосування комбінації долутегравір + ламівудин (86 %  $< 50$  копій/мл РНК ВІЛ-1 у плазмі крові [поєднаний аналіз]) не поступалися відповідним значенням у групі застосування комбінації долутегравір + фіксована доза тенофовіру/емтрицитабіну (90 %  $< 50$  копій/мл РНК ВІЛ-1 у плазмі крові [поєднаний аналіз]). Скоригована різниця становила -3,4 % (95 % ДІ -6,7, 0,0). Результати поєднаного аналізу відповідали результатам окремих досліджень, для яких досягалась вторинна кінцева точка (різниця у пропорції  $< 50$  копій/мл РНК ВІЛ-1 у плазмі крові на 96-му тижні на основі одномоментного алгоритму). Скоригована різниця становила -4,9 (95 % ДІ -9,8; 0,0) для дослідження GEMINI-1 та -1,8 (95 % ДІ -6,4; 2,7) для GEMINI-2 із попередньо встановленою межею неменшої ефективності -10 %. Середнє збільшення кількості CD4 + Т-клітин на 96-му тижні становило 269 у групі застосування комбінації долутегравір + ламівудин та 259 у групі застосування комбінації долутегравір + фіксована доза тенофовіру/емтрицитабіну (FTC/TDF).

Резистентність, яка виникла протягом лікування у раніше не лікованих пацієнтів

Через 96 тижнів у дослідженнях SPRING-2 та FLAMINGO і через 144 тижні терапії у дослідженні SINGLE при застосуванні долутегравіру не було відмічено жодного випадку первинної резистентності, яка виникла протягом лікування, до ферментів класів інтегрази або NRTI. Для порівняння, таку ж саме відсутність резистентності було зафіксовано в результаті лікування у пацієнтів, які отримували дарунавір/ритонавір в дослідженні FLAMINGO. В дослідженні SPRING-2 у чотирьох пацієнтів, що отримували ралтегравір, не зафіксували жодної з великих NRTI-мутацій та зафіксували одну мутацію з резистентністю до ралтегравіру; в дослідженні SINGLE у шістьох пацієнтів з лікуванням EFV/TDF/FTC не відмічено мутацій, пов'язаних з резистентністю до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (NNRTI), і у одного виникла основна NRTI-мутація. Протягом 96 тижнів у дослідженнях GEMINI-1 та GEMINI-2 не спостерігалось жодного розвитку резистентності до класу інтегрази або до класу НІЗТ як у групі, яка приймала комбінацію долутегравір + ламівудин (DTG + ЗТС), так і в групі, яка приймала комбінацію долутегравір + тенофовір/емтрицитабін (DTG + TDF/FTC).

Пацієнти з попереднім неефективним лікуванням, які не отримували препаратів класу інгібіторів інтегрази

В міжнародному багатоцентровому подвійно сліпому дослідженні SAILING (ING111762) 719 ВІЛ-інфікованих дорослих пацієнтів, які раніше отримували антиретровірусну терапію (АРТ), були рандомізовані для отримання долутегравіру в дозі 50 мг один раз на добу або ралтегравіру в дозі 400 мг два рази на добу з фоновим режимом, обраним дослідником, який міг включати до 2 препаратів (у т. ч. щонайменше один повністю активний препарат). Вихідні дані пацієнтів були такими: середній вік становив 43 роки, 32 % пацієнтів були жіночої статі, 50 % – представниками не європеїдної раси, 16 % були одночасно інфіковані вірусом гепатиту В та/або С і 46 % належали до класу С за класифікацією CDC. Всі пацієнти мали резистентність до щонайменше двох класів препаратів АРТ, а 49 % пацієнтів на початку мали резистентність до 3 класів препаратів АРТ.

Результати дослідження SAILING, отримані через 48 тижнів (включаючи результати за основними вихідними змінними), показано в таблиці 3.

Таблиця 3

Відповідь пацієнтів на лікування в дослідженні SAILING через 48 тижнів  
(Snapshot алгоритм,  $< 50$  копій/мл)

Групи пацієнтів за ознаками	50 мг долутегравіру один раз на добу + ФР N = 354 <sup>§</sup>	RAL 400 мг два рази на добу + ФР N = 361 <sup>§</sup>
РНК ВІЛ-1 $< 50$ копій/мл	71 %	

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є



Різниця між групами лікування‡	7,4 % (95 % ДІ 0,7 %, 14,2 %)	
Відсутність вірусологічної реакції	20 %	28 %
<b>РНК ВІЛ-1 &lt; 50 копій/мл з вихідними перемінними</b>		
<b>Вихідне вірусне навантаження (копій/мл)</b>		
≤ 50000 копій/мл	186/249 (75 %)	180/254 (71 %)
> 50000 копій/мл	65/105 (62 %)	50/107 (47 %)
<b>Вихідний показник CD4+ (клітин/мм<sup>3</sup>)</b>		
< 50	33/62 (53 %)	30/59 (51 %)
від 50 до < 200	77/111 (69 %)	76/125 (61 %)
від 200 до < 350	64/82 (78 %)	53/79 (67 %)
≥ 350	77/99 (78 %)	71/98 (73 %)
<b>Фоновий режим</b>		
Генотипічний індекс чутливості* < 2	155/216 (72 %)	129/192 (67 %)
Генотипічний індекс чутливості* = 2	96/138 (70 %)	101/169 (60 %)
<b>Застосування DRV (дарунавір) у фоновому режимі</b>		
Без застосування DRV	143/214 (67 %)	126/209 (60 %)
Застосування DRV з первинними мутаціями інтегрази	58/68 (85 %)	50/75 (67 %)
Застосування DRV без первинних мутацій інтегрази	50/72 (69 %)	54/77 (70 %)
<b>Стать</b>		
Чоловіча	172/247 (70 %)	156/238 (66 %)
Жіноча	79/107 (74 %)	74/123 (60 %)
<b>Раса</b>		
Європеоїдна	133/178 (75 %)	125/175 (71 %)
Інші	118/175 (67 %)	105/185 (57 %)
<b>Вік (роки)</b>		
< 50	196/269 (73 %)	172/277 (62 %)
≥ 50	55/85 (65 %)	58/84 (69 %)
<b>Підтип ВІЛ</b>		
Група В	173/241 (72 %)	159/246 (65 %)
Група С	34/55 (62 %)	29/48 (60 %)
Інші†	43/57 (75 %)	42/67 (63 %)
Середнє збільшення CD4+ Т-лімфоцитів (клітин/мм <sup>3</sup> )	162	153

‡ Урівноважено для вихідних факторів стратифікації.

§ 4 пацієнти були виключені з аналізу ефективності у зв'язку з відсутністю розбіжностей в даних в одному дослідницькому центрі.

\* Генотипічний індекс чутливості (ГІЧ) визначався як загальна кількість препаратів АРТ у ФР, до яких вірусні культури пацієнта показали чутливість на початку дослідження, на основі випробування генотипічної резистентності.

† Інші групи включали комплекс (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), всі інші < 10.

В дослідженні SAILING на 48 тижні супресія вірусемії (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл) в групі Тівікею (71 %) була статистично більшою ( $p = 0,03$ ) у порівнянні з групою ралтегравіру (64 %). У статистично меншій кількості пацієнтів відмічалася неефективне лікування, пов'язане з виникненням резистентності до Тівікею в процесі лікування (4/354, 1 %), ніж до ралтегравіру (17/361, 5 %) ( $p = 0,003$ ) (для отримання детальної інформації див. підрозділ «Резистентність *in vivo*»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Пацієнти з попереднім неефективним лікуванням, яке включало застосування інгібітору інтегрази (та наявність резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази)

В багатоцентровому відкритому дослідженні VIKING-3 з однією групою (ING112574) дорослі пацієнти, інфіковані ВІЛ-1, які раніше отримували антиретровірусну терапію (АРТ) і мали неефективну вірусологічну реакцію, а також резистентність до ралтегравіру та/або елвітегравіру нині або в анамнезі, отримували Тівікей в дозі 50 мг два рази на добу з фоновим режимом протягом 7 днів, який виявився неефективним, але фонова АРТ була оптимізована з 8-го дня. Дослідження включало 183 пацієнти, 133 з яких мали резистентність до ІНІ під час скринінгу і 50 мали докази резистентності в анамнезі (але її не було на момент скринінгу). Ралтегравір/елвітегравір був частиною неефективного застосовуваного режиму лікування у 98 зі 183 пацієнтів (частина попереднього неефективного лікування у інших). Вихідні дані пацієнтів були такими: середній вік становив 48 років, 23 % пацієнтів були жіночої статі, 29 % – не європейської раси, а 20 % пацієнтів були одночасно інфіковані вірусом гепатиту В та/або С. Середній вихідний показник кількості CD4+ Т-лімфоцитів становив 140 клітин/мм<sup>3</sup>, середня тривалість попередньої АРТ – 14 років і 56 % пацієнтів належали до класу С за класифікацією CDC. На початку дослідження пацієнти демонстрували мультирезистентність до таких класів препаратів АРТ: 79 % мали резистентність до  $\geq 2$  NRTI, 75 % – до  $\geq 1$  NNRTI і 71 % – мали  $\geq 2$  основних мутацій, пов'язаних з резистентністю до PI; 62 % мали не R5 вірус.

Середнє відхилення РНК ВІЛ від вихідного рівня на 8 день (первинна кінцева точка) становило  $1,4 \log_{10}$  копій/мл (95 % ДІ -1,3 – -1,5  $\log_{10}$ ,  $p < 0,001$ ). Реакція пов'язувалася з вихідним шляхом мутацій ІНІ, як показано в таблиці 4.

Таблиця 4

Вірусологічна відповідь (8-й день) через 7 днів функціональної монотерапії пацієнтів, в яких RAL/EVG був частиною неефективного на момент аналізу режиму лікування, дослідження VIKING 3

Вихідні параметри	DTG 50 мг два рази на добу, N = 88*		
	N	Середній показник (СВ) РНК ВІЛ-1 в плазмі $\log_{10}$ копій/мл	Середнє значення
Отримана група мутації інтегрази на початку дослідження з триваючим застосуванням RAL/EVG			
Первинна мутація, інша ніж Q148 148H/K/R <sup>a</sup>	48	-1,59 (0,47)	-1,64
Q148+1 вторинна мутація <sup>b</sup>	26	-1,14 (0,61)	-1,08
Q148+ $\geq 2$ вторинна мутація <sup>b</sup>	14	-0,75 (0,84)	-0,45

\* З 98-ми пацієнтів на RAL/EVG як частини дійсного режиму невдачі 88-м мали первинні ІНІ мутації, які можна виявити, на початку лікування та на 8-й день отримання плазми ВІЛ РНК для оцінки.

<sup>a</sup> Включаючи первинні мутації резистентності інтегрази N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.

<sup>b</sup> Вторинні мутації G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

У пацієнтів без первинних мутацій, визначених на початку дослідження (N = 60) (тобто RAL/EVG не є частиною неефективної на момент аналізу терапії), відмічалось зменшення вірусного навантаження ( $1,63 \log_{10}$  копій/мл на 8-й день).

Після фази функціональної монотерапії пацієнти мали можливість повторно оптимізувати фоновий режим, якщо це було можливо. Загальна частота відповіді через 24 тижні лікування склала 69 % (126/183), загалом вона продовжувала підтримуватися через 48 тижнів – 116/183 (63 %) пацієнтів з РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл (ІТТ-Е, алгоритм Snapshot). При виключенні пацієнтів, які припинили терапію з причин її неефективності, і пацієнтів з основними відхиленнями від протоколу (неправильне дозування долутегравіру, застосування заборонених препаратів), так звана «популяція вірусологічної відповіді» (VO-популяція), відповідна частота відповіді склала 75 % (120/161, 24-й тиждень) і 69 % (111/160, 48-й тиждень).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Реакція була слабшою, якщо мутація Q148 була представлена на початку, а особливо – в присутності  $\geq 2$  вторинних мутацій (таблиця 5). Загальний фенотипічний індекс чутливості (ФІЧ) оптимізованого фонового режиму (ОФР) лікування не був пов'язаний з реакцією ні на 24-му тижні, ні на 48-му тижні.

Таблиця 5

Відповідь на лікування за вихідною резистентністю, VIKING-3. Популяція VO (РНК ВІЛ-1 < 50 копій/мл, алгоритм Snapshot)

Група мутації інтегрази	Тиждень 24 (N = 161)					Тиждень 48 (N = 160)
	ФІЧ = 0	ФІЧ = 1	ФІЧ = 2	ФІЧ > 2	Загалом	Загалом
Первинна мутація інтегрази відсутня <sup>1</sup>	2/2 (100 %)	15/20 (75 %)	19/21 (90 %)	9/12 (75 %)	45/55 (82 %)	38/55 (69 %)
Первинна мутація, інша ніж Q148H/K/R <sup>2</sup>	2/2 (100 %)	20/20 (100 %)	21/27 (78 %)	8/10 (80 %)	51/59 (86 %)	50/58 (86 %)
Вторинна мутація Q148 + 1 <sup>3</sup>	2/2 (100 %)	8/12 (67 %)	10/17 (59 %)	-	20/31 (65 %)	19/31 (61 %)
Q148 + $\geq 2$ вторинних мутацій <sup>3</sup>	1/2 (50 %)	2/11 (18 %)	1/3 (33 %)	-	4/16 (25 %)	4/16 (25 %)

<sup>1</sup> Лише доказ резистентності до інгібіторів інтегрази в анамнезі або фенотипічно.

<sup>2</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q.

<sup>3</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

ФІЧ – комбінована генотипічна і фенотипічна резистентність (загальна оцінка Monogram Biosciences).

На основі отриманих даних для дослідження VIKING-3 середній показник зміни кількості CD4+ Т-лімфоцитів від вихідного рівня становив 61 клітину/мм<sup>3</sup> на 24-му тижні та 110 клітин/мм<sup>3</sup> на 48-му тижні.

В подвійно сліпому плацебо-контрольованому дослідженні VIKING-4 (ING116529) 30 дорослих пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, які отримували АРТ з первинною генотипічною резистентністю до INI під час скринінгу, було рандомізовано для отримання долутегравіру в дозі 50 мг два рази на добу або плацебо та режиму неефективного на цей момент лікування протягом 7 днів з подальшою відкритою фазою, в якій всі пацієнти отримували долутегравір. На старті дослідження середній вік пацієнтів становив 49 років, 20 % – жінки, 58 % – представники не європеїдної раси та 23 % пацієнтів мали коінфекцію гепатиту В та/або С. Середній початковий рівень CD4+ становив 160 клітин/мм<sup>3</sup>, середня тривалість попередньої АРТ була 13 років та 63 % належали до класу С за класифікацією CDC. На початку дослідження суб'єкти показали множинний клас резистентності до АРТ: 80 % мали  $\geq 2$  NRTI, 73 % –  $\geq 1$  NNRTI та 67 % –  $\geq 2$  PI основні мутації; 83 % мали не R5 вірус. 16 з 30 суб'єктів були носіями вірусу Q148 на початку дослідження. Головний критерій ефективності на 8-й день показав, що долутегравір в дозуванні 50 мг два рази на добу був ефективнішим, ніж плацебо, з зрівноваженою середньою різницею між групами лікування у відхиленні від вихідного рівня РНК ВІЛ-1 в плазмі  $-1,2 \log_{10}$  копій/мл (95 % ДІ  $-1,5 - -0,8 \log_{10}$  копій/мл,  $p < 0,001$ ). Реакції на 8-й день в цьому плацебо-контрольованому дослідженні повністю відповідали реакціям в дослідженні VIKING-3 (без плацебо-контролю), включаючи категорії початкової резистентності до інгібіторів інтегрази. На 48-му тижні 12/30 (40 %) суб'єктів мали РНК ВІЛ-1 у кількості < 50 копій/мл (ІТТ-Е, алгоритм Snapshot).

При сумісному аналізі досліджень VIKING-3 та VIKING-4 ( $n = 186$ , популяція VO) пропорція суб'єктів з РНК ВІЛ < 50 копій/мл на 48-му тижні була 123/186 (66 %). Пропорція суб'єктів з РНК ВІЛ < 50 копій/мл була 96/126 (76 %) для суб'єктів без Q148 мутацій, 22/41 (54 %) для суб'єктів з Q148 + 1 вторинними мутаціями та 5/19 (26 %) для суб'єктів з Q148 +  $\geq 2$  вторинними мутаціями.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



### Діти

У багатоцентровому відкритому 48-тижневому дослідженні фази I/II (P1093/ING112578) оцінювалися параметри фармакокінетики, безпеки, переносимості та ефективності препарату Тівікей в комбінованих режимах лікування дітей, інфікованих ВІЛ-1. Суб'єкти були розділені за віком для отримання препарату Тівікей (70 мг/добу у вигляді доз по 35 мг два рази на добу, n = 1; 50 мг один раз на добу, n = 5; 35 мг один раз на добу, n = 6; 25 мг один раз на добу, n = 8; 20 мг один раз на добу, n = 3) плюс оптимізований фоновий режим (ОФР).

Відсутні дані щодо застосування дітям комбінації долутегравір плюс ламівудин як схеми з двома препаратами.

### Фармакокінетика

Фармакокінетика (ФК) долутегравіру аналогічна у здорових та ВІЛ-інфікованих осіб. Варіабельність ФК долутегравіру низька або середня. В дослідженнях фази I у здорових добровольців КВb% для AUC та  $C_{max}$  коливався від ~20 до 40 %, а  $C_t$  – від 30 до 65 % в усіх дослідженнях. Варіабельність ФК долутегравіру була вищою у ВІЛ-інфікованих пацієнтів порівняно зі здоровими добровольцями. Варіабельність у пацієнта (КВw%) є більш низькою, ніж варіабельність між пацієнтами.

### Всмоктування

Долутегравір швидко всмоктується після перорального застосування, середній показник  $T_{max}$  становить 2–3 години після прийому таблетки.

Прийом їжі збільшував ступінь і сповільнював швидкість всмоктування долутегравіру. Біодоступність долутегравіру залежить від складу продуктів харчування: продукти з низьким, середнім і високим вмістом жирів збільшували AUC<sub>(0-∞)</sub> долутегравіру на 33 %, 41 % та 66 %, збільшували  $C_{max}$  на 46 %, 52 % та 67 %, подовжували  $T_{max}$  до 3, 4 та 5 годин з 2 годин в умовах прийому натще відповідно. Вказане підвищення фармакокінетичних показників може бути клінічно значущим, якщо у пацієнта існує певна резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази. Таким чином, Тівікей рекомендується застосовувати під час прийому їжі пацієнтам, інфікованим ВІЛ, з резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Абсолютна біодоступність долутегравіру не визначалася.

### Розподіл

Долутегравір має високу здатність до зв'язування (> 99 %) з білками плазми, що було встановлено на основі даних *in vitro*. Видимий об'єм розподілу на основі популяційного аналізу фармакокінетики становить 17–20 л у пацієнтів, інфікованих ВІЛ. Загальні співвідношення концентрацій радіоактивності, пов'язаної з препаратом, в крові та плазмі коливаються в діапазоні від 0,441 до 0,535, що вказує на мінімальний зв'язок радіоактивності з клітинними компонентами крові. Незв'язана частка долутегравіру в плазмі збільшується при низькому рівні сироваткового альбуміну (< 35 г/л), що можна побачити у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості.

Долутегравір визначається у спинномозковій рідині (СМР). У 13 пацієнтів, які раніше не отримували лікування і на момент аналізу знаходилися на стабільному режимі долутегравіру в комбінації з абакавіром/ламівудином, концентрація долутегравіру в СМР в середньому становила 18 нг/мл (що є на рівні концентрації незв'язаної частки препарату в плазмі та вище, ніж IC50).

Долутегравір визначається у статевих шляхах чоловіків та жінок. AUC у шийково-підвових виділеннях, тканині шийки матки та тканині піхви складала 6–10 % відповідного показника у плазмі, визначеного у рівноважному стані. AUC у сім'яній рідині та тканині прямої кишки становила відповідно 7 та 17 % аналогічного показника у плазмі, визначеного у рівноважному стані.

### Біотрансформація

Долутегравір переважно метаболізується в процесі глюкуронізації ферментом UGT1A1 і незначною мірою – ферментом CYP3A. Долутегравір циркулює переважно в незмінній формі, вивільнення нирками незміненої діючої речовини досить низьке (< 1 % дози).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



препарату, введеної перорально, виводиться в незміненому вигляді з фекаліями. Невідомо, повністю чи частково це пов'язано з неабсорбованим препаратом або екскрецією з жовтю кон'югату глюкуроніду, який може в подальшому розкладатися з утворенням вихідної сполуки в просвіті кишечника. 32 % загальної дози препарату, введеної перорально, виділяється з сечею у вигляді глюкуроніду долутегравіру (18,9 % загальної дози), метаболіту N-деалкілування (3,6 % загальної дози) та метаболіту, утвореного шляхом окислення на бензиловому вуглеці (3 % загальної дози).

#### Взаємодія з лікарськими засобами

*In vitro* долутегравір не показав прямого або слабкого пригнічення ( $IC_{50} > 50$  мкМ) ферментів цитохрому P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферази (UGT)1A1 або UGT2B7, або переносників Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 або MRP4. *In vitro* долутегравір не індукє ферменти CYP1A2, CYP2B6 або CYP3A4. На основі цих даних не очікується впливу долутегравіру на фармакокінетику лікарських засобів, що є субстратами основних ферментів або переносників (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

*In vitro* долутегравір не був субстратом OATP1B1, OATP1B3 чи OCT1 людини.

#### Виведення

Період напіввиведення долутегравіру становить ~14 годин. Видимий загальний кліренс препарату з плазми крові (CL/F) становить приблизно 1 л/годину у пацієнтів, інфікованих ВІЛ, що було встановлено на основі популяційного аналізу фармакокінетики.

#### Лінійність/нелінійність

Лінійність фармакокінетики долутегравіру залежить від дози та лікарської форми. Після перорального застосування таблетованої лікарської форми загалом долутегравір демонструє нелінійну фармакокінетику з менш ніж дозопропорційним збільшенням вмісту препарату в плазмі при дозуванні від 2 до 100 мг; однак збільшення концентрації долутегравіру є дозопропорційним при застосуванні доз від 25 мг до 50 мг (для таблеток). При застосуванні дози 50 мг два рази на добу концентрація протягом 24 годин приблизно подвоювалася порівняно з такою при дозуванні 50 мг один раз на добу.

#### Взаємозв'язок між фармакокінетикою та фармакодинамікою

В рандомізованому дослідженні для визначення оптимальної дози пацієнти, інфіковані ВІЛ-1, отримували долутегравір як монотерапію (ING111521). Було показано швидку та дозозалежну протівірусну дію із середнім зменшенням РНК ВІЛ-1  $2,5 \log_{10}$  на 11 день при застосуванні дози 50 мг. Ця протівірусна реакція підтримувалася протягом 3–4 днів після застосування останньої дози в групі, що отримувала 50 мг препарату.

Немає клінічних даних про безпеку та ефективність застосування дози 100 мг двічі на добу. Супутнє лікування атазанавіром помітно збільшує експозицію долутегравіру, тому його не слід застосовувати в поєднанні з такою високою дозою, оскільки безпека кінцевого впливу долутегравіру не встановлена.

#### Особливі популяції

##### Діти

Фармакокінетика долутегравіру у 10 дітей віком від 12 років, інфікованих ВІЛ-1, які отримували антиретровірусну терапію, показує, що пероральна доза препарату Тівікей 50 мг один раз на добу призводить до утворення концентрації долутегравіру, яку можна порівняти з концентрацією, що спостерігається у дорослих, які перорально отримували Тівікей в дозі 50 мг один раз на добу.

##### Пацієнти літнього віку

Популяційний аналіз фармакокінетики долутегравіру з використанням даних про дорослих, інфікованих ВІЛ-1, показав відсутність клінічно значущого впливу віку пацієнта на концентрацію долутегравіру.

Фармакокінетичні дані долутегравіру у пацієнтів віком  $> 65$  років обмежені.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



### Ниркова недостатність

Нирковий кліренс незміненої активної речовини – це другорядний шлях виведення долутегравіру. Дослідження фармакокінетики долутегравіру проводилося у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ( $CL_{Cr} < 30$  мл/хв) та здорових добровольців з групи контролю. Концентрація долутегравіру зменшувалася приблизно на 40 % у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. Механізм цього явища невідомий. Корекція дози не вважається необхідною для пацієнтів з нирковою недостатністю. Тівікей не досліджувався у пацієнтів, які перебувають на діалізі.

### Печінкова недостатність

Долутегравір переважно метаболізується і виводиться печінкою. Одну дозу долутегравіру 50 мг застосовували 8 пацієнтам з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості (клас В за шкалою Чайлда – П'ю) та 8 здоровим добровольцям з групи контролю. Хоча загальна концентрація долутегравіру в плазмі була аналогічною, у пацієнтів з печінковою недостатністю середнього ступеня тяжкості спостерігалось збільшення концентрації нез'язаного долутегравіру в 1,5–2 рази порівняно зі здоровими добровольцями з групи контролю. Корекція дози не вважається необхідною для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості. Вплив тяжкої печінкової недостатності на фармакокінетику Тівікею не досліджувався.

### Поліморфізм ферментів, які метаболізують препарат

Докази того, що звичайний поліморфізм ферментів, які метаболізують препарат, створює суттєвий клінічний вплив на фармакокінетику долутегравіру, відсутні. В метааналізі з використанням зразків фармакогеноміки, зібраних в клінічних дослідженнях у здорових добровольців, особи з генотипами UGT1A1 ( $n = 7$ ), які забезпечують слабкий метаболізм долутегравіру, мали кліренс долутегравіру, на 32 % нижчий, і AUC, на 46 % вищу, порівняно з особами, які мають генотипи, що асоціюються з нормальним метаболізмом препарату шляхом UGT1A1 ( $n = 41$ ).

### Стать

Популяційний аналіз ФК з використанням об'єднаних даних фармакокінетики з досліджень фази ІІ та фази ІІІ у дорослих не виявив клінічно значущого впливу статі пацієнта на концентрацію долутегравіру.

### Раса

Популяційний аналіз ФК з використанням об'єднаних даних фармакокінетики з досліджень фази ІІ та фази ІІІ у дорослих не виявив клінічно значущого впливу раси пацієнта на концентрацію долутегравіру.

### Одночасне інфікування вірусом гепатиту В або С

Популяційний аналіз фармакокінетики вказує на те, що одночасне інфікування пацієнта вірусом гепатиту С не має клінічно значущого впливу на концентрацію долутегравіру. Дані про пацієнтів з одночасним інфікуванням вірусом гепатиту В обмежені.

### Дані доклінічних досліджень безпеки

Долутегравір не виявив мутагенних або кластогенних властивостей при випробуваннях *in vitro* на бактеріях та культивованих клітинах ссавців та при мікроядерному тесті у щурів *in vivo*. Долутегравір не виявив канцерогенних властивостей при довготривалих дослідженнях на мишах та щурах.

Долутегравір не впливає на репродуктивну функцію самців або самок щурів в дозі до 1000 мг/кг/добу, найвищій дозі випробування (в 24 рази вищій, ніж доза 50 мг два рази на добу, яка застосовується людині в клінічній практиці, визначена на основі показника AUC).

У дослідженнях репродуктивної токсичності на тваринах було встановлено, що долутегравір проникає через плаценту.

Пероральне застосування долутегравіру в дозі до 1000 мг/кг/добу з 6 по 17 день вагітності у вагітних самок щурів не виявляло токсичного впливу на організм самки та плоду, не впливало на тератогенної дії (доза, в 27 разів вища, ніж доза 50 мг два рази на добу, яка застосовується людині в клінічній практиці, визначена на основі показника AUC).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Пероральне застосування долутегравіру в дозі до 1000 мг/кг/добу з 8 по 18 день вагітності у вагітних самок кролів не виявляло токсичного впливу на плід та не чинило тератогенної дії (доза, в 0,40 раза вища, ніж доза 50 мг два рази на добу, яка застосовується людині в клінічній практиці, визначена на основі показника AUC). У кролів токсичний вплив на організм самки (зменшення споживання їжі, мала кількість/відсутність фізіологічних випорожнень/діурезу, зменшення набору маси тіла) відмічався при дозі 1000 мг/кг (в 0,40 раза вищій, ніж доза 50 мг два рази на добу, яка застосовується людині в клінічній практиці, визначена на основі показника AUC).

У дослідженні токсичності на ювенільних щурах введення долутегравіру призвело до двох випадків смерті в період до відлучення від матері при дозі 75 мг/кг/добу. Протягом застосування препарату в період до відлучення від матері середній приріст маси тіла в цій групі був зниженим, причому в самиць це зниження зберігалось протягом усього дослідження після відлучення. Системна експозиція долутегравіру при цій дозі (на основі AUC) була приблизно в 17–20 разів вищою, ніж у людської педіатричної популяції при застосуванні рекомендованої дози. Не було виявлено нових органів-мішеней у ювенільних тварин порівняно з дорослими. При дозі NOAEL (доза, що не спричиняє помітного небажаного ефекту) 2 мг/кг/добу значення AUC у ювенільних щурів на 13-й день після народження були приблизно в 3–6 разів вищими, ніж у педіатричних пацієнтів з масою тіла від 3 до < 10 кг (віком від 4 тижнів до > 6 місяців).

Вплив тривалого щоденного лікування високими дозами долутегравіру оцінювався в дослідженнях токсичності при повторному введенні пероральних доз щурам (до 26 тижнів) та мавпам (до 38 тижнів). У щурів та мавп основний вплив долутегравіру в дозах, які створюють системний вплив і є вищими приблизно в 21 та 0,82 раза, ніж доза 50 мг два рази на добу, яка клінічно застосовується людині та визначена на основі показника AUC, пов'язувався з порушенням толерантності з боку шлунково-кишкового тракту або його подразненням. Оскільки порушення толерантності з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) пов'язується з місцевим введенням діючої речовини, показники в мг/кг або мг/м<sup>2</sup> є відповідними показниками безпеки при такій токсичності. Порушення толерантності з боку ШКТ у мавп виникало при дозі, яка в 15 разів вища, ніж еквівалентна доза у людини, виражена в мг/кг (за основу беруть людину з масою тіла 50 кг), і в 5 разів вища, ніж еквівалентна доза у людини, виражена в мг/м<sup>2</sup>, для терапевтичної дози 50 мг два рази на добу.

## **Клінічні характеристики**

### **Показання**

Тівікей показаний в комбінації з іншими антиретровірусними лікарськими засобами для лікування дорослих та дітей віком від 12 років, інфікованих вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

### **Противоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини.

Одночасне застосування з лікарськими засобами з вузьким терапевтичним вікном, які є субстратами переносника органічних катіонів 2 (ОСТ2), включаючи, зокрема, фампридин (також відомий як далфампридин) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

Вплив інших препаратів на фармакокінетику долутегравіру

Якщо існує резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно не допустити впливу факторів, які зменшують концентрацію долутегравіру.

Долутегравір переважно виводиться шляхом метаболізму під дією ферменту UGT1A1. Долутегравір також є субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp та BCRP (білок резистентності раку молочної залози); таким чином, лікарські засоби, які зменшують ці ферменти, можуть знизити плазмову концентрацію долутегравіру.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доосьє



терапевтичний ефект (див. таблицю 6). Одночасне застосування долутегравіру з іншими лікарськими засобами, які пригнічують ці ферменти, може підвищити плазмову концентрацію долутегравіру (див. таблицю 6).

Всмоктування долутегравіру зменшується під дією певних антацидних препаратів (див. таблицю 6).

Вплив долутегравіру на фармакокінетику інших препаратів

*In vivo* долутегравір не впливає на мідазолам – детектор CYP3A4. На основі *in vivo* та *in vitro* даних не очікується впливу долутегравіру на фармакокінетику лікарських засобів, які є субстратами будь-якого основного ферменту або переносника, такого як CYP3A4, CYP2C9 та P-gp.

*In vitro* долутегравір пригнічує нирковий білок – переносник органічних катіонів 2 (OCT2) і мультипереносник препаратів та переносник токсинів екструзії 1 (MATE-1). *In vivo* у пацієнтів спостерігалось зниження кліренсу креатиніну на 10–14 % (секреторна фракція залежить від переносника OCT2 та MATE-1). *In vivo* долутегравір може підвищувати плазмові концентрації лікарських засобів, виведення яких залежить від OCT2 або MATE-1 (таких як фампридин (також відомий як далфампридин), метформін) (див. таблицю 6).

*In vitro* долутегравір пригнічує ниркові переносники захоплення субстратів, переносники органічних аніонів OAT1 та OAT3. З огляду на недостатній вплив субстрату тенофовіру на фармакокінетику OAT *in vivo*, пригнічення OAT1 *in vivo* малоімовірне. Пригнічення OAT3 не досліджувалося *in vivo*. Долутегравір може збільшувати плазмові концентрації лікарських засобів, виведення яких залежить від OAT3.

Встановлені та можливі взаємодії з певними антиретровірусними та іншими лікарськими засобами подано в таблиці 6, в якій підвищення позначається символом ↑, зниження – ↓, відсутність змін – ↔, площа під кривою «концентрація-час» – AUC, максимальна зареєстрована концентрація – C<sub>max</sub>, концентрація в кінці періоду дозування – C<sub>t</sub>.

Таблиця 6

Взаємодії препаратів

Групи лікарських засобів	Взаємодія, середнє геометричне значення зміни (%)	Рекомендації щодо одночасного застосування
<b>Противірусні препарати проти ВІЛ-1</b>		
<i>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</i>		
Етравірін (без бустованих інгібіторів протеази)	Долутегравір ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>t</sub> ↓ 88 % Етравірін ↔ (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Етравірін без бустованих інгібіторів протеази знижує концентрацію долутегравіру в плазмі крові. Рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг два рази на добу при лікуванні етравірином без бустованих інгібіторів протеази. Долутегравір не можна застосовувати з етравірином без одночасного прийому атазанавіру/ритонавіру, дарунавіру/ритонавіру або лопінавіру/ритонавіру пацієнтам з резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази (див. нижче у таблиці).
Лопінавір/ритонавір + етравірін	Долутегравір ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>t</sub> ↑ 28 % LPV ↔	Немає необхідності в корекції дози.

Узгоджено з матеріалами реєстраційного досьє



	RTV ↔	
Дарунавір/ ритонавір + етавірін	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Немає необхідності в корекції дози.
Ефавіренц	Долутеґравір ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 % Ефавіренц ↔ (історичні контролі) (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг два рази на добу при одночасному застосуванні з ефавіренцом. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно розглядати питання про альтернативні комбінації, які не включають ефавіренц.
Невірапін	Долутеґравір ↓ (не досліджувався, очікується аналогічне зменшення впливу, яке спостерігається при застосуванні ефавіренцу, у зв'язку з індукцією)	Рекомендована доза долутеґравіру становить 50 мг два рази на добу при одночасному застосуванні з невірапіном. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно розглядати питання про альтернативні комбінації, які не включають невірапін.
Рилпівірін	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % Рилпівірін ↔	Немає необхідності в корекції дози.
<i>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази</i>		
Тенофовір	Долутеґравір ↔ AUC ↑ 1 % C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 % Тенофовір ↔	Немає необхідності в корекції дози.
<i>Інгібітори протеази</i>		
Атазанавір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 % Атазанавір ↔ (історичні контролі) (пригнічення ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає необхідності в корекції дози. Через відсутність даних у комбінації з атазанавіром Тівікей не слід застосовувати у дозі вище 50 мг двічі на день (див. розділ «Фармакокінетика»).
Атазанавір/ ритонавір	Долутеґравір ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 % Атазанавір ↔ Ритонавір ↔ (пригнічення ферментів	Немає необхідності в корекції дози. Через відсутність даних у комбінації з атазанавіром Тівікей не слід застосовувати у дозі вище 50 мг двічі на день (див. розділ «Фармакокінетика»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



	UGT1A1 та CYP3A)	
Типранавір/ ритонавір (TPV+RTV)	Долутегравір ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг два рази на добу при одночасному застосуванні з типранавіром/ритонавіром за відсутності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно уникати цієї комбінації (див. розділ «Особливості застосування»).
Фосампренавір/ ритонавір (FPV+RTV)	Долутегравір ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає необхідності в корекції дози за відсутності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази. Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно розглядати питання про альтернативні комбінації, які не включають фосампренавір/ритонавір.
Дарунавір/ ритонавір	Долутегравір ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>24</sub> ↓ 38 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає необхідності в корекції дози.
Лопінавір/ ритонавір	Долутегравір ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>24</sub> ↓ 6 %	Немає необхідності в корекції дози.
<b>Інші протівірусні препарати</b>		
Даклатасвір	Долутегравір ↔ AUC ↑ 33 % C <sub>max</sub> ↑ 29 % C <sub>τ</sub> ↑ 45 % Даклатасвір ↔	Даклатасвір суттєво не змінює концентрації долутегравіру в плазмі крові. Долутегравір не змінює концентрації даклатасвіру в плазмі крові. Немає необхідності в корекції дози.
<b>Інші препарати</b>		
<i>Протисудомні препарати</i>		
Карбамазепін	Долутегравір ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>τ</sub> ↓ 73 %	Рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг два рази на добу при одночасному застосуванні з карбамазепіном. Пацієнтам з резистентністю до інгібіторів інтегрази слід за можливості призначити препарати, альтернативні карбамазепіну.
Оскарбазепін Фенітоїн Фенобарбітал	Долутегравір ↓ (не досліджувався, очікується зниження у зв'язку зі стимуляцією ферментів	Рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг два рази на добу при одночасному застосуванні з вказаними стимуляторами метаболізму. Пацієнтам з резистентністю до інгібіторів інтегрази слід

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



	UGT1A1 та CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до такого при застосуванні з карбамазепіном)	за можливості призначити комбінації, альтернативні вказаним стимуляторам метаболізму.
<i>Блокатори калієвих каналів</i>		
Фампридин (також відомий як далфампридин)	Фампридин ↑	Одночасне застосування долутегравіру може викликати судоми через підвищення концентрації фампридину в плазмі через пригнічення переносника OCT2. Одночасне застосування не досліджувалося та протипоказане.
<i>Азольні протигрибкові препарати</i>		
Кетоконазол Флуконазол Ітраконазол Посаконазол Вориконазол	Долутегравір ↔ (не досліджувався)	Немає необхідності в корекції дози. На основі даних про інші інгібітори CYP3A4 суттєвого підвищення не очікується.
<i>Рослинні препарати</i>		
Звіробій	Долутегравір ↓ (не досліджувався, очікується зниження у зв'язку зі стимуляцією ферментів UGT1A1 та CYP3A, очікується зниження експозиції, подібне до такого при застосуванні з карбамазепіном)	Рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг два рази на добу при одночасному застосуванні зі звіробоєм. Пацієнтам з резистентністю до інгібіторів інтегрази слід за можливості призначити комбінації, які не включають звіробій.
<i>Антациди та біодобавки</i>		
Антациди, які містять магній/алюміній	Долутегравір ↓ AUC ↓ 74 % C <sub>max</sub> ↓ 72 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Антациди, які містять магній/алюміній, необхідно приймати окремо від долутегравіру (щонайменше через 2 години після або за 6 годин до його прийому).
Біодобавки з кальцієм (прийом натщесерце)	Долутегравір ↓ AUC ↓ 39 % C <sub>max</sub> ↓ 37 % C <sub>24</sub> ↓ 39 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Тівікей можна приймати одночасно з біодобавками або полівітамінами, що містять кальцій, залізо і магній, під час прийому їжі. - при прийомі Тівікею натщесерце такі біодобавки або полівітаміни необхідно приймати щонайменше через 2 години після або за 6 годин до його прийому.
Біодобавки з залізом (прийом натщесерце)	Долутегравір ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 % (комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	Зазначене зниження експозиції долутегравіру спостерігалось при прийомі долутегравіру разом з цими добавками натщесерце. Після прийому їжі зміни в експозиції після прийому долутегравіру разом з добавками кальцію або заліза були модифіковані впливом їжі, що призвело до експозиції, подібної до тієї, що
Полівітаміни (прийом натщесерце)	Долутегравір ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 %	до експозиції, подібної до тієї, що

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



	(комплексне зв'язування з полівалентними іонами)	спостерігалася при застосуванні долутегравіру натщесерце.
<i>Кортикостероїди</i>		
Преднізон	Долутегравір ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>t</sub> ↑ 17 %	Немає необхідності в корекції дози.
<i>Протидіабетичні препарати</i>		
Метформін	Метформін ↑ При сумісному застосуванні долутегравіру у дозуванні 50 мг один раз на добу показники метформіну: AUC ↑ 79 % C <sub>max</sub> ↑ 66 % При сумісному застосуванні долутегравіру у дозуванні 50 мг два рази на добу показники метформіну: AUC ↑ 145 % C <sub>max</sub> ↑ 111 %	Слід розглянути корекцію дози метформіну на початку та при завершенні сумісного застосування долутегравіру з метформіном для підтримання глікемічного контролю. Для пацієнтів з помірним ступенем ниркової недостатності слід розглянути корекцію дози метформіну при його сумісному застосуванні з долутегравіром, тому що при підвищеній концентрації метформіну існує підвищений ризик лактоацидозу у пацієнтів з помірним ступенем ниркової недостатності (див. розділ «Особливості застосування»).
<i>Протитуберкульозні препарати</i>		
Рифампіцин	Долутегравір ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>t</sub> ↓ 72 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг два рази на добу при одночасному застосуванні з рифампіцином за відсутності резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази. Якщо існує резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно уникати цієї комбінації (див. розділ «Особливості застосування»).
Рифабутин	Долутегравір ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>t</sub> ↓ 30 % (стимуляція ферментів UGT1A1 та CYP3A)	Немає необхідності в корекції дози.
<i>Пероральні контрацептиви</i>		
Етинілестрадіол (ЕЕ) та норелгестромін (NGMN)	Долутегравір ↔ ЕЕ ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 % NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 %	Долутегравір не має фармакодинамічного впливу на лютеїнізуючий гормон (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) та прогестерон. Немає необхідності в корекції дози пероральних контрацептивів при їх одночасному прийомі з долутегравіром.
<i>Анальгетики</i>		
Метадон	Долутегравір ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2 %	Немає необхідності в корекції дози жодного з препаратів.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



	$C_{\max} \leftrightarrow 0 \%$ $C_{\tau} \downarrow 1 \%$	
--	---	--

## Діти

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

## **Особливості застосування**

Резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, яка викликає особливе занепокоєння  
 Приймаючи рішення про застосування долутегравіру у разі резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно врахувати, що активність долутегравіру суттєво зменшується при інфікуванні пацієнта штамми вірусу, які приховують вторинні мутації Q148+  $\geq$  2 від G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (див. підрозділ «Фармакодинаміка»). Незрозуміло, наскільки долутегравір забезпечує додаткову ефективність при наявності такої резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази (див. розділ «Фармакокінетика»).

## Реакції підвищеної чутливості

При застосуванні долутегравіру повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, які характеризуються висипом, структурними змінами, а іноді – дисфункцією органів, включаючи тяжкі реакції з боку печінки. Долутегравір та інші препарати, які викликають підозру щодо можливості виникнення реакцій підвищеної чутливості, необхідно відмінити відразу, якщо виникають ознаки або симптоми реакцій підвищеної чутливості (включаючи, зокрема, сильний висип або висип, який супроводжується підвищенням рівня печінкових ферментів, гарячку, загальне нездужання, втомлюваність, біль у м'язах або суглобах, утворення пухирів, ураження ротової порожнини, кон'юнктивіт, набряк обличчя, еозинофілію, ангіоневротичний набряк). Необхідно контролювати клінічний статус, включаючи дослідження рівня печінкових амінотрансфераз та білірубіну. Після виникнення реакцій підвищеної чутливості затримка у відміні лікування долутегравіром або іншими діючими речовинами, які можуть спричинити реакції підвищеної чутливості, може призвести до розвитку алергічної реакції, що загрожує життю.

## Синдром імунної реактивації

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом на момент початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні збудники і викликати серйозні клінічні прояви або погіршення симптомів. Зазвичай такі реакції спостерігалися протягом перших декількох тижнів або місяців після початку КАРТ. Відповідними прикладами є цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані та/або фокальні мікобактеріальні інфекції та пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*. Будь-які запальні симптоми потрібно оцінити, і у разі необхідності почати лікування. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит), які виникали в процесі відновлення імунітету. Однак час виникнення захворювання, про який повідомлялося, є більш варіабельним, і ці явища можуть виникнути через багато місяців після початку лікування.

У деяких пацієнтів з одночасним інфікуванням вірусом гепатиту В та/або С спостерігалось підвищення біохімічних показників функції печінки на початку лікування долутегравіром.

Контроль біохімічних показників функції печінки рекомендується здійснювати у пацієнтів з одночасним інфікуванням вірусом гепатиту В та/або С. Особлива обережність необхідна на початку та під час підтримання ефективної терапії гепатиту В (згідно з настановами щодо лікування), якщо терапія на основі долутегравіру розпочинається у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В (див. розділ «Побічні реакції»).

## Опортуністичні інфекції

Пацієнтів необхідно попередити про те, що долутегравір або будь-який інший антиретровірусний препарат не лікує ВІЛ-інфекцію, і про те, що у них можуть виникнути опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Отже, пацієнти повинні уникати

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



під ретельним клінічним спостереженням лікарів, які мають досвід лікування захворювань, асоційованих з ВІЛ-інфекцією.

#### Взаємодії препаратів

Якщо в пацієнта існує резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, необхідно не допустити дії факторів, які зменшують вплив долутегравіру. До таких факторів належать одночасне застосування лікарських засобів, які зменшують концентрацію долутегравіру (таких як антациди, які містять магній/алюміній, біодобавки з залізом та кальцієм, полівітаміни та стимулятори, етравірин (без бустованих інгібіторів протеази), типранавір/ритонавір, рифампіцин, звіробій та деякі протиепілептичні препарати) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Тівікей можна приймати одночасно з біодобавками або полівітамінами, що містять кальцій, залізо і магній, під час прийому їжі. При прийомі Тівікею натщесерце такі біодобавки або полівітаміни необхідно приймати щонайменше через 2 години після або за 6 годин до його прийому (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Долутегравір підвищує концентрацію метформіну. Для підтримки глікемічного контролю може бути потрібна корекція дози метформіну на початку та при завершенні сумісного лікування долутегравіром та метформіном (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Метформін виводиться нирками, і тому важливо контролювати функцію нирок при сумісному застосуванні з долутегравіром. Комбінація цих препаратів може підвищити ризик лактоацидозу у пацієнтів з помірним ступенем ниркової недостатності (стадія 3а, кліренс креатиніну [CrCl] 45–59 мл/хв), тому рекомендується особлива увага. Лікаря слід розглянути можливість зниження дози метформіну.

#### Остеонекроз

Хоча етіологія остеонекрозу і вважається багатофакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, біфосфонатів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, підвищений індекс маси тіла), про випадки цього захворювання повідомлялося у пацієнтів з пізньою стадією ВІЛ-інфекції та/або при тривалому впливі КАРТ. Пацієнтів слід попередити про необхідність консультації з лікарем, якщо у них виникли ломота та біль у суглобах, скованість у суглобах або утруднення рухів.

#### Маса тіла та метаболічні показники

Під час антиретровірусної терапії можливе збільшення маси тіла та підвищення рівня ліпідів та глюкози крові. Такі зміни частково можуть бути пов'язані з контролем над захворюванням та зміною способу життя. Щодо підвищення рівня ліпідів, то в деяких випадках є демонстрація ефекту лікування, тоді як немає вагомих доказів зв'язку збільшення маси тіла з лікуванням. Моніторинг рівня ліпідів та глюкози крові слід робити з дотриманням рекомендацій щодо лікування ВІЛ. Розлади ліпідного обміну слід лікувати відповідно до клінічних вимог.

#### Ламівудин та долутегравір

У двох великих рандомізованих сліпих дослідженнях GEMINI 1 та GEMINI 2 (див. розділ «Фармакологічні властивості») вивчалася двокомпонентна схема прийому долутегравіру у дозі 50 мг один раз на добу та ламівудину у дозі 300 мг один раз на добу. Така схема призначена лише для лікування інфекції ВІЛ-1 за відсутності відомої резистентності до класу інгібіторів інтегрази чи до ламівудину або підозри на неї.

#### Допоміжні речовини

Препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю*

#### Вагітність

Тівікей можна застосовувати у період вагітності, якщо це клінічно потрібно.

Великий об'єм даних про вагітних жінок (більше 1000 результатів впливу) вказує на відсутність вад розвитку, фетотоксичності та неонатальної токсичності.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Два великі моніторингові дослідження результатів пологів (більше 14 000 результатів вагітності) у Ботсвані (Tseramo) та Есватіні, а також інформація з інших джерел не демонструють підвищений ризик дефектів нервової трубки після прийому долутегравіру.

Частота виникнення дефектів нервової трубки в загальній сукупності населення коливається від 0,5–1 випадку на 1000 народжених (0,05–0,1 %).

Дані дослідження Tseramo не демонструють суттєвої різниці у поширеності дефектів нервової трубки (0,11 %) у немовлят, чиї матері приймали долутегравір на момент зачаття (більше 9400 результатів впливу), порівняно з жінками, які отримували антиретровірусні схеми, що не містять долутегравір (0,11 %), або порівняно з жінками без ВІЛ (0,07 %).

Дані дослідження в Есватіні демонструють таку ж поширеність дефектів нервової трубки (0,08 %) у немовлят, чиї матері приймали долутегравір на момент зачаття (більше 4800 результатів впливу), як і у немовлят, народжених у матерів без ВІЛ (0,08 %).

Дані, проаналізовані з реєстру випадків прийому антиретровірусних лікарських засобів під час вагітності (Antiretroviral Pregnancy Registry) щодо більше 1000 вагітностей, які приймали долутегравір у першому триместрі, не демонструють підвищений ризик серйозних вроджених вад порівняно з вихідною частотою або жінками з ВІЛ.

У дослідженнях репродуктивної токсичності долутегравіру на тваринах не було виявлено несприятливого впливу на розвиток плода, у тому числі дефектів нервової трубки.

Долутегравір проникає через плаценту у жінок. У вагітних з ВІЛ медіана фетальної концентрації долутегравіру в пуповині була приблизно в 1,3 раза вищою порівняно з периферичною плазмовою концентрацією у матері.

Інформації щодо впливу долутегравіру на новонароджених недостатньо.

#### Годування груддю

Долутегравір екскретується у грудне молоко жінки у невеликих кількостях (було продемонстровано, що середнє співвідношення долутегравіру у грудному молоці та плазмі матері становить 0,033).

Інформації щодо впливу долутегравіру на новонароджених/немовлят недостатньо.

ВІЛ-інфікованим жінкам за жодних обставин не рекомендується годувати груддю немовлят, щоб уникнути передачі ВІЛ.

#### Репродуктивна функція

Дані про вплив долутегравіру на репродуктивну функцію чоловіків і жінок відсутні. Дослідження на тваринах не показують впливу долутегравіру на репродуктивну функцію самців і самок.

#### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*

Пацієнтів необхідно поінформувати про випадки виникнення запаморочення при лікуванні долутегравіром. Потрібно пам'ятати про клінічний статус пацієнта та профіль небажаних реакцій, коли приймається рішення про здатність пацієнта керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

#### **Спосіб застосування та дози**

Тівікей повинен призначати лікар, який має досвід лікування ВІЛ-інфекції.

#### Дози

##### Дорослі

Пацієнти, інфіковані ВІЛ-1, без документально підтвердженої або клінічно підозрюваної резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази

Рекомендована доза долутегравіру становить 50 мг (одна таблетка) для перорального застосування один раз на добу.

Долутегравір можна застосовувати два рази на добу при одночасному застосуванні з деякими препаратами (такими як ефавіренц, невірапін, типранавір/ритонавір або риднавір) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Пацієнти, інфіковані ВІЛ-1, з резистентністю до препаратів класу інгібіторів інтегрази (документально підтвердженою або клінічно підозрюваною)

Рекомендована доза дозування становить 50 мг (одна таблетка) два рази на добу. За наявності задокументованої резистентності, яка включає вторинні мутації Q148 +  $\geq 2$  від G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, моделювання припускає, що підвищення дози може розглядатися для пацієнтів з обмеженими можливостями лікування (менше 2 активних речовин) через протресивну резистентність до кількох класів (див. підрозділ «Фармакокінетика»). При прийнятті рішення про застосування дозування таким пацієнтам необхідно враховувати резистентність до інгібіторів інтегрази (див. підрозділ «Фармакодинаміка»).

#### Пропущена доза

Якщо пацієнт пропускає прийом препарату Тівікей, він повинен прийняти дозу якомога швидше за умови, що наступну дозу не потрібно приймати протягом наступних 4 годин. Якщо наступну дозу необхідно приймати протягом наступних 4 годин, пацієнт не повинен приймати пропущену дозу, а має повернутися до звичайного режиму дозування.

#### Діти віком від 12 років

Для дітей віком від 12 до 17 років, маса тіла яких щонайменше 40 кг, інфікованих ВІЛ-1, без резистентності до препаратів класу інгібіторів інтегрази рекомендована доза дозування становить 50 мг один раз на добу.

#### Пацієнти літнього віку

Існує обмежена кількість даних щодо застосування дозування препаратів пацієнтам віком від 65 років. Докази того, що пацієнтам літнього віку необхідна інша доза, ніж більш молодим дорослим пацієнтам, відсутні (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

#### Ниркова недостатність

Немає необхідності у корекції дози для пацієнтів з нирковою недостатністю легкого, середнього або тяжкого ступеня (Cl<sub>cr</sub> (кліренс креатиніну) < 30 мл/хв, не перебудовують на діалізі). Для пацієнтів на діалізі дані відсутні, хоча відмінностей у фармакокінетиці для цієї популяції не очікується (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

#### Печінкова недостатність

Немає необхідності у корекції дози для пацієнтів з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня (клас А або В за шкалою Чайлда – П'ю). Дані про пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня відсутні (клас С за шкалою Чайлда – П'ю), тому таким пацієнтам дозування необхідно з обережністю (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

#### Спосіб застосування

Препарат застосовувати.

Тівікей можна застосовувати незалежно від їди (див. підрозділ «Фармакокінетика»). Якщо є резистентність до препаратів класу інгібіторів інтегрази, Тівікей необхідно застосовувати одночасно з прийомом їжі, щоб збільшити його вплив (особливо у пацієнтів з мутаціями Q148) (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Не можна ковтати більше однієї таблетки за раз, щоб зменшити ризик вживання.

#### Діти

Препарат застосовують дітям віком від 12 років. Безпека та ефективність застосування Тівікею дітям віком до 12 років або з масою тіла менше 40 кг не досліджувалася. Недостатньо даних для того, щоб рекомендувати застосування Тівікею дітям з резистентністю до інгібіторів інтегрази.

#### Передозування

На сьогодні досвід передозування дозування дозування обмежений.

На основі обмеженого досвіду застосування однократних високих доз (до 250 мг здоровим добровольцям) не було виявлено інших специфічних симптомів або ознак, крім тієї ж, яка зазначена в описі побічних реакцій. Специфічне лікування при передозуванні дозування дозування

Упаковка з матеріалами  
реєстраційного дощу



передозування пацієнт повинен отримувати симптоматичне лікування з відповідним контролем, якщо це необхідно. Оскільки долутегравір значною мірою зв'язується з білками плазми крові, малоімовірно, що він буде суттєво видалятися при гемодіалізі.

### **Побічні реакції**

#### Огляд профілю безпеки

Найбільш тяжкою небажаною реакцією, яка спостерігалася в окремих пацієнтів, була реакція підвищеної чутливості, що включала висип та тяжкий вплив на печінку (див. розділ «Особливості застосування»). Небажаними реакціями, які найчастіше виникали під час лікування, були нудота (13 %), діарея (18 %) та головний біль (13 %).

#### Перелік небажаних реакцій

Небажані реакції, які вважалися можливо пов'язаними із застосуванням долутегравіру, зазначені за системами організму та абсолютною частотою їх виникнення. Частота виникнення визначається таким чином: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ).


Таблиця 7

<b>Системи організму</b>	<b>Частота</b>	<b>Побічні реакції</b>
<b>З боку імунної системи</b>	Нечасто	Підвищена чутливість, синдром імунної реактивації (див. «Особливості застосування»)**
<b>Психічні порушення</b>	Часто	Безсоння, патологічні сни, депресія, тривога
	Нечасто	Панічні атаки, суїцидальні думки*, спроби самогубства*
	Рідко	Самогубство*
<b>З боку нервової системи</b>	Дуже часто	Головний біль
	Часто	Запаморочення
<b>З боку шлунково-кишкового тракту</b>	Дуже часто	Нудота, діарея
	Часто	Бльовання, метеоризм, біль у верхній частині живота, біль у животі, відчуття дискомфорту в животі
<b>З боку гепатобіліарної системи</b>	Часто	Підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та/або аспартатамінотрансферази (АСТ)
	Нечасто	Гепатит
	Рідко	Гостра печінкова недостатність, підвищення рівня білірубину***
<b>З боку шкіри та підшкірних тканин</b>	Часто	Висип, свербіж
<b>З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини</b>	Нечасто	Артралгія Міалгія
<b>Загальні розлади та порушення в місці введення</b>	Часто	Втомлюваність
<b>Відхилення показників лабораторних аналізів або інших обстежень від норми</b>	Часто	Підвищення рівня креатинфосфокінази (КФК), збільшення маси тіла

\* Особливо у пацієнтів з депресією або психічним захворюванням в анамнезі.

\*\* Див. нижче в підрозділі «Деякі небажані реакції».

\*\*\* У поєднанні з підвищенням рівнів трансаміназ.

  
 Узгоджено з матеріалами  
 реєстраційного досьє



### Деякі небажані реакції

#### *Зміни показників лабораторних біохімічних аналізів*

Підвищення рівня сироваткового креатиніну виникало під час першого тижня лікування долутегравіром та зберігалось протягом 48 тижнів. Через 48 тижнів лікування відмічалось середнє відхилення від вихідного показника, що становило 9,96 мкмоль/л. Підвищення рівня креатиніну було подібним при різних фонових режимах. Зміни не вважаються клінічно значущими, оскільки вони не відображають зміни швидкості клубочкової фільтрації.

#### *Однчасне інфікування вірусом гепатиту В або С*

В дослідження фази III пацієнтів з одночасним інфікуванням вірусом гепатиту В та/або С включали за умови, що вихідні біохімічні показники функції печінки не перевищують верхню межу норми (ULN) більше ніж у 5 разів. Загалом профіль безпеки у пацієнтів, одночасно інфікованих вірусом гепатиту В та/або С, був аналогічним профілю безпеки у пацієнтів без одночасного інфікування вірусом гепатиту В або С, хоча патологічно змінені показники АСТ та АЛТ були вищими в підгрупі з одночасним інфікуванням вірусом гепатиту В та/або С для всіх груп лікування. Підвищення біохімічних показників функції печінки, що відповідало синдрому імунної реактивації, спостерігалось у деяких пацієнтів з одночасним інфікуванням вірусом гепатиту В та/або С на початку лікування долутегравіром, особливо у тих, у кого було відмінено лікування гепатиту В (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Синдром імунної реакції*

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжким імунодефіцитом на початку комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові опортуністичні інфекції. Також повідомлялося про аутоімунні захворювання (такі як хвороба Грейвса та аутоімунний гепатит); однак час виникнення захворювання, про який повідомлялося, є більш варіабельним, і ці явища можуть виникнути через багато місяців після початку лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Метаболічні показники*

Під час антиретровірусної терапії можливе збільшення маси тіла та підвищення рівня ліпідів та глюкози крові (див. розділ «Особливості застосування»).

### Діти

На основі обмежених даних у дітей віком від 12 років з масою тіла не менше 40 кг не було зареєстровано додаткових типів небажаних реакцій, окрім визначених у дорослих.

### **Звітування про підозрювані побічні реакції**

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

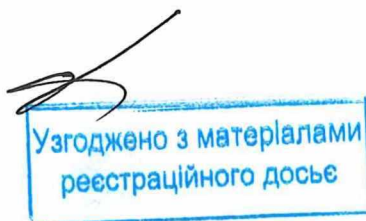
**Термін придатності.** 5 років.

### **Умови зберігання**

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 30 або 90 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у непрозорому білому флаконі з поліетилену високої щільності із поліпропіленовою кришечкою, що загвинчується та має захист від відкриття дітьми, із поліетиленовою захисною плівкою. По 1 флакону в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.



**Виробник.** Глаксо Веллком С.А., Іспанія/Glaxo Wellcome S.A., Spain.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**

Глаксо Веллком С.А., Авеніда де Екстремадура 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос, Іспанія.

Glaxo Wellcome S.A., Avenida de Extremadura 3, Pol. Ind. Allendeduero, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.

**Представник заявника**

ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна».

**Місцезнаходження представника заявника**

02152, м. Київ, проспект Павла Тичини, буд. 1-В, тел: (044) 585-51-85, факс: (044) 585-51-92.

Також про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.

**Дата останнього перегляду**



*Текст узгоджено М. Маринько*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

