



## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ТИВИКАЙ

**Торговое название препарата:** Тивикай

**Действующее вещество (МНН):** долутеграви́р

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав:**

Одна покрытая пленочной оболочкой таблетка содержит:

*активное вещество:* долутеграви́р натрия 52,6 мг (эквивалентно 50 мг долутеграви́ра);

*вспомогательные вещества (ядро таблетки):* Д-Маннитол q.s. до 145,4 мг, целлюлоза микрокристаллическая 60,0 мг, повидон К29/32 15,0 мг, крахмал гликолят натрия 21,0 мг, стеарилфумарат натрия 6,0 мг;

*вспомогательные вещества (пленочная оболочка таблетки):* Опадрай® II Желтый 85F92461 - 9,0 мг (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол/полиэтиленгликоль, тальк, оксид железа желтый).

**Описание:** Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета с выгравированной надписью "SV 572" на одной стороне и "50" на другой стороне.

**Фармакотерапевтическая группа:** Противовирусные препараты для системного применения, другие противовирусные препараты

**Код АТХ:** J05AX12.

### **Фармакологические свойства**

#### **Фармакодинамика**

##### *Механизм действия*

Препарат Тивикай 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. При проведении биохимического анализа переноса цепи с использованием очищенной интегразы ВИЧ-1 и предварительно обработанного субстрата ДНК были получены значения IC<sub>50</sub>, составляющие 2,7 нМ и 12,6 нМ. In vitro долутеграви́р медленно диссоциирует от активного центра комплекса ДНК-интегразы дикого типа (t ½ 71 час).

##### Фармакодинамические эффекты

В рандомизированном исследовании с целью определения оптимальной дозы у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, которые получали монотерапию препаратом Тивикай, отмечалось быстрое и дозозависимое антиретровирусное действие со средним снижением РНК ВИЧ-1 на 11 день по сравнению с исходным уровнем, составляющим 1,5, 2,0 и 2,5 log<sub>10</sub> для 2 мг, 10 мг и 50 мг долутеграви́ра при приеме один раз в сутки соответственно. Данный антивирусный ответ поддерживался в течение 3-4 дней с момента приема последней дозы в группе пациентов, принимавших долутеграви́р в дозе 50 мг.

##### Антивирусная активность в клеточной культуре

В мононуклеарах периферической крови (МКПК), инфицированных штаммом BaL ВИЧ-1 или штаммом NL432 ВИЧ-1, для долутеграви́ра были получены значения IC<sub>50</sub> IC<sub>50</sub> (концентрация, ингибирующая репликацию на 50%) долутеграви́ра 0,51 нМ и 0,53 нМ соответственно. В клетках MT-4, инфицированных штаммом ППВ ВИЧ-1 и инкубированных с долутеграви́ром в течение 4 или 5 дней, были получены значения IC<sub>50</sub> 0,71 и 2,1 нМ.

В анализе чувствительности вирусной интегразы с использованием участка кодирования интегразы из 13 клинически различающихся изолятов субтипа В, долутеграви́р

продemonстрировал антивирусную активность, сходную с активностью в отношении лабораторных штаммов, со средней IC50 0,52 нМ. В анализе МКПК панели, состоящей из 24 клинических изолятов ВИЧ-1 [группа М (субтипы А, В, С, D, Е, F и G) и группа О], а также 3 клинических изолятов ВИЧ-2, среднее геометрическое значение IC50 составило 0,20 нМ, а значения IC50 варьировали от 0,02 до 2,14 нМ для ВИЧ-1, в то время как для изолятов ВИЧ-2 среднее геометрическое значение IC50 составило 0,18 нМ, а значения IC50 варьировали от 0,09 до 0,61 нМ.

#### Антивирусная активность в сочетании с другими антиретровирусными препаратами

Ни один из лекарственных препаратов с типичной антивирусной активностью в отношении ВИЧ не проявлял антагонизма к долутегравиру (оценки *in vitro* проводили в сочетании со ставудином, абакавиром, эфавирензом, невирапином, лопинавиром, ампренавиром, энфувиртидом, маравироком, адефовиром и ралтегравиром, выбранными в шахматном порядке). Кроме того, противовирусные препараты без типичной активности в отношении ВИЧ (рибавирин) не оказывали видимого эффекта на активность долутегравира.

#### Влияние на сыворотку крови и белки сыворотки крови человека

Исследования *in vitro* подтвердили 75-кратное изменение значения IC50 долутегравира в присутствии 100% сыворотки крови человека (методом экстраполяции), а IC90, скорректированная с учетом связывания с белками (РА-IC90), в МКПК составила 64 нг/мл. Устойчивая концентрация долутегравира после приёма однократной дозы 50 мг у пациентов, ранее не принимавших ингибиторы интегразы, составила 1,20 мкг/мл, в 19 раз превышая установленную РА-IC90.

#### Устойчивость *in vitro*

**Изоляты дикого типа ВИЧ-1.** В течение 112-дневного пассажа штамма ППВ не выявлялись вирусы с высокой резистентностью к долутегравиру, максимальное 4,1-кратное изменение наблюдалось у полученных при пассажах групп резистентных вирусов с заменами S153Y и S153F в консервативных позициях гена интегразы. Пассаж штамма NL432 дикого типа ВИЧ-1 в присутствии долутегравира приводил к селекции замен E92Q (пересеваемая группа вируса с КИ=3,1 (кратность изменения)) и G193E (пересеваемая группа вируса с КИ=3,2) на 56-й день. Дополнительный пассаж субтипов В, С, и А/Г дикого типа вируса в присутствии долутегравира приводил к селекции R263K, G118R и S153T.

**Антивирусная активность в отношении устойчивых штаммов.** Штаммы, устойчивые к ингибиторам обратной транскриптазы (ИОТ) и ингибиторам протеазы (ИП): долутегравиру продемонстрировал одинаковую активность в отношении 2 нуклеозидных (НН)-ИОТ-устойчивых, 3 нуклеозидных (Н)-ИОТ-устойчивых и 2 ИП-устойчивых мутантных клонов ВИЧ-1 (1 с тройной и 1 с шестикратной резистентностью) по сравнению с диким штаммом.

**Штаммы ВИЧ-1, резистентные к ингибиторам интегразы.** Шестьдесят мутантных изолятов ВИЧ-1, резистентных к ингибиторам интегразы (28 с одной заменой и 32 с 2 или более заменами), были получены из вируса дикого типа NL432 путем направленного мутагенеза. Долутегравиру продемонстрировал антивирусную активность (чувствительность) с КИ < 5 в отношении 27 из 28 мутантных вирусов ВИЧ, устойчивых к ингибиторам интегразы с одной заменой, в том числе T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R Q148H/K/R и N155H, в то время как активность ралтегравира и элвитегравира проявилась в отношении 17/28 и 11/21 тестируемых мутантных вирусов с КИ < 5, соответственно. Кроме того из 32 мутантных вирусов, устойчивых к ингибиторам интегразы с 2 или более заменами, 23 из 32 продемонстрировали КИ < 5 для долутегравира по сравнению с КИ < 5 для 4 из 32 для ралтегравира и КИ < 5 для 2 из 25 тестируемых вирусов для элвитегравира.

**Штаммы ВИЧ-2, резистентные к ингибиторам интегразы.** Вирусы были получены путем сайт-специфического мутагенеза изолятов ВИЧ-2, выделенных у пациентов, инфицированных ВИЧ-2, которые принимали ралтегравиру, и у которых наблюдалась

вирусологическая неэффективность лечения. В целом КИ у ВИЧ-2 были схожи с КИ ВИЧ-1, которые наблюдались при аналогичном наборе мутаций. КИ долутегравира составило < 5 в отношении 4 вирусов ВИЧ-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G и E92Q/T97A/N155H/S163D); для E92Q/N155H КИ долутегравира составило 8,5, а для G140S/Q148R КИ долутегравира составило 17. Долутеграви́р, ралтеграви́р и элвитеграви́р проявили одинаковую активность в отношении ВИЧ-2 с направленной мутацией S163D в виде дикого типа, а для остальных мутантных вирусов ВИЧ-2 диапазоны КИ ралтеграви́ра составили 6,4 – 420, а диапазоны КИ элвитеграви́ра составили 22 – 640.

**Клинические изоляты у пациентов с вирусологической неэффективностью лечения ралтеграви́ром.** Тридцать клинических изолятов с генотипической и фенотипической устойчивостью к ралтеграви́ру (медиана КИ >81) были исследованы на чувствительность к долутеграви́ру (медиана КИ 1,5) путем анализа с помощью Monogram Biosciences PhenoSense. Медиана КИ долутеграви́ра для изолятов с заменами на G140S + Q148H составила 3,75; G140S + Q148R – 13,3; T97A + Y143R – 1,05 и N155H – 1,37.

Семьсот пять устойчивых к ралтеграви́ру изолятов, полученных у пациентов, принимавших ралтеграви́р, были проанализированы на чувствительность к долутеграви́ру путем анализа с помощью Monogram Biosciences PhenoSense. КИ долутеграви́ра составило 10 или менее в отношении 93,9% из 705 клинических изолятов, при этом у 16 (9%) из 184 изолятов с резистентностью к ингибитору переноса цепи интегразой (INSTI) и 25 (27%) из 92 клинических изолятов с заменой Q148 +  $\geq 2$  с резистентностью к INSTI наблюдалось более чем 10-кратное изменение.

#### **Резистентность *in vivo***

##### Пациенты, не принимавшие ингибиторы интегразы (ИНИ)

Не отмечалось мутаций, связанных с резистентностью к ИНИ или связанной с лечением устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) основной терапии у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали препарат Тивикай в дозе 50 мг 1 раз в сутки (исследования SPRING-1, SPRING-2, SINGLE и FLAMINGO). В исследовании SAILING у пациентов, получавших препарат Тивикай и ранее не получавших ИНИ (n=354 в группе долутеграви́ра), связанная с лечением устойчивость к ИНИ наблюдалась на 48-й неделе у 4 из 17 пациентов с вирусологической неэффективностью, получающих долутеграви́р. 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, и у 1 пациента были уже изначально наблюдались мутации интегразы и, как предполагается, он ранее получал ИНИ или был инфицирован устойчивым к ИНИ вирусом (см. раздел *Клинические исследования*).

##### Пациенты с резистентностью к ингибиторам интегразы

В исследовании VIKING-3 препарат Тивикай (плюс оптимизированная фоновая терапия) изучали у пациентов с имеющейся устойчивостью к ИНИ. До 24 недели у 36 из 183 пациентов отмечалась установленная протоколом вирусологическая неэффективность (PDVF). Из них у 32 пациентов для анализа имелись парные данные по исходной и PDVF-устойчивости, и у 17/32 (53%) отмечались мутации, возникшие во время лечения. Наблюдались следующие возникшие во время лечения мутации или сочетания мутаций: L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), N155H (n=1) и E157E/Q (n=1). У четырнадцати из 17 пациентов с мутациями вируса, возникшими во время лечения, исходно или в анамнезе имелась мутация Q148.

У пяти других пациентов в период между неделями 24 и 48 была отмечена PDVF, и у 2 из этих 5 пациентов имелись возникшие во время лечения мутации. Отмеченными возникшими во время лечения мутациями или сочетаниями мутаций были L74I (n=1), N155H (n=2).

В исследовании VIKING-4 препарат Тивикай (плюс оптимизированная фоновая терапия) изучали у пациентов с первичной генотипической устойчивостью к ИНИ при скрининге, выявленной у 30 пациентов. Наблюдаемые в этом исследовании мутации, возникшие во время лечения, соответствовали таковым, наблюдавшимся в исследовании VIKING-3.

#### Влияние на показатели электрокардиограммы (ЭКГ)

В рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом клиническом исследовании 42 здоровых добровольца получали однократную дозу плацебо, долутегравира 250 мг в форме суспензии (экспозиция приблизительно в 3 раза превышает экспозицию при дозе 50 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии) и моксифлоксацина (400 мг, активный контроль) в случайном порядке. Долутегравира не вызывал удлинения интервала QTc в течение 24 часов после приема препарата. После коррекции по исходным показателям ЭКГ и приему плацебо максимальное среднее изменение QTc с коррекцией по формуле Фредерика (QTcF), составило 1,99 мс (верхняя граница 1-стороннего 95% доверительного интервала (ДИ) – 4,53 мс).

#### Влияние на функцию почек

Влияние препарата Тивикай на клиренс сывороточного креатинина крови (КК), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе с йогексолом и эффективный почечный плазмоток (ЭППТ) в пробе с парааминогиппуратом оценивалось в открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в 3 параллельных группах с участием 37 здоровых добровольцев, которые принимали препарат Тивикай в дозе 50 мг 1 раз в сутки (n=12), 50 мг 2 раза в сутки (n=13) или плацебо 1 раз в сутки (n=12) в течение 14 дней. Отмечалось умеренное снижение КК в течение первой недели применения долутегравира, что соответствует снижению, которое наблюдалось в клинических исследованиях. При приеме в обеих дозах долутегравира не оказывал значительного влияния на СКФ или ЭППТ. Эти данные подтверждают исследования *in vitro*, которые позволяют предположить, что небольшие повышения уровня креатинина, наблюдаемые в клинических исследованиях, вызваны непатологическим ингибированием переносчика органических катионов 2(OCT2) в проксимальных почечных канальцах, что обуславливает канальцевую секрецию креатинина.

#### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика долутегравира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов одинакова. Вариабельность фармакокинетики долутегравира была от низкой до умеренной. В исследованиях Фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации (CVb%) для площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) и для максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) среди участников в разных исследованиях варьировал от ~ 20 до 40%, а концентрация в конце интервала дозирования ( $C_t$ ) – от 30 до 65%. Вариабельность фармакокинетики долутегравира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Индивидуальная вариабельность (CVw%) показателей фармакокинетики была ниже вариабельности между индивидуумами.

#### **Всасывание**

Долутегравира быстро абсорбируется после приема внутрь, медиана времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) составляет 2-3 часа после приема дозы препарата в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной формы. После приема внутрь, препарат Тивикай в форме таблеток в целом проявлял нелинейную фармакокинетическую, с менее чем пропорциональным дозе повышением экспозиции в плазме крови в диапазоне от 2 до 100 мг, однако повышение экспозиции долутегравира пропорционально дозе в диапазоне от 25 мг до 50 мг.

Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. Пища повышает степень и снижает скорость абсорбции долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от состава пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием

жиров  $AUC_{(0-\infty)}$  долутегравира повышалась на 33%, 41% и 66%,  $C_{max}$  повышалась на 46%, 52% и 67%,  $T_{max}$  удлинялось до 3, 4 и 5 часов по сравнению с 2 часами при приеме натошак, соответственно. Данные увеличения не имеют клинического значения.

Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена.

#### Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутеграви́р в значительной степени (приблизительно на 99,3%) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения ( $Vd/F$ ) после приема внутрь в форме суспензии составляет приблизительно 12,5 л. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависело от концентрации. Соотношения общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составили в среднем 0,441-0,535, что указывает на минимальную связь радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови. Свободная фракция долутегравира в плазме крови составляет приблизительно 0,2-1,1% у здоровых добровольцев, 0,4-0,5% у пациентов со средней степенью нарушения функции печени, 0,8-1,0% у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек, и 0,5% у пациентов, инфицированных ВИЧ-1.

Долутеграви́р проникает в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ). У 12 ранее не получавших лечение пациентов, принимавших долутеграви́р и абакавир/ламивудин (ЗТС) в течение 16 недель, средняя концентрация долутегравира в ЦСЖ составила 15,4 нг/мл на 2-й неделе и 12,6 нг/мл на 16-й неделе, с диапазоном от 3,7 до 23,2 нг/мл (сопоставимо с несвязанной концентрацией в плазме). Соотношение концентрации долутегравира в ЦСЖ к плазме крови варьировало от 0,11 до 2,04%. Концентрации долутегравира в ЦСЖ превысили  $IC_{50}$ , что подтверждает медианное снижение концентрации в ЦСЖ по сравнению с исходным уровнем у пациентов с РНК ВИЧ-1 2,2 log после 2-недельной терапии и 3,4 log после 16-недельной терапии (см. раздел Фармакодинамика).

Долутеграви́р обнаруживается в мужских и женских половых путях.  $AUC$  в цервикагинальной жидкости, тканях шейки матки и влагалища составила 6-10% от соответствующего показателя в плазме крови в равновесном состоянии.  $AUC$  в семенной жидкости составила 7%, а в тканях прямой кишки – 17% от соответствующего показателя в плазме крови в равновесном состоянии.

#### Метаболизм

Долутеграви́р преимущественно метаболизируется уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансферазой (УДФ-ГТ1А1) с незначительным участием изофермента СУР3А (9,7% общей принятой дозы в исследовании баланса масс у человека). Долутеграви́р является основным компонентом, циркулирующим в плазме крови. Через почки в неизменном виде выводится в небольшом количестве (<1% дозы). 53% общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде с калом. Неизвестно, объясняется это полным или частично неполным всасыванием лекарственного препарата или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который далее может распадаться с образованием исходного соединения в просвете кишечника. 31% общей дозы, принятой внутрь, выводится с мочой в форме эфира глюкуронида долутегравира (18,9% общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6% общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензилового углерода (3,0% общей дозы).

#### Выведение

Конечный период полувыведения долутегравира составляет около 14 часов, а кажущийся клиренс ( $CL/F$ ) – 0,56 л/ч.

#### Особые группы пациентов

##### Дети

В исследовании, включавшем 23 ВИЧ-1-инфицированных детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусную терапию, данные фармакокинетики долутегравира у 10 детей показали, что прием суточной дозы 50 мг препарата Тивикай

приводил к такой же экспозиции долутегравира у детей и подростков, как и у взрослых, которые принимали препарат Тивикай в дозе 50 мг один раз в сутки (см. Таблицу 1).

**Таблица 1 Фармакокинетические параметры у детей (n=10)**

Возраст/ масса тела	Доза препарата Тивикай	Оценка фармакокинетических параметров долутегравира среднее геометрическое (КВ %)		
		AUC <sub>(0-24)</sub> мкг.ч/мл	C <sub>max</sub> мкг/мл	C <sub>24</sub> мкг/мл
от 12 до <18 лет ≥40 кг <sup>a</sup>	50 мг 1 раз в сутки <sup>a</sup>	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

<sup>a</sup> Один пациент с массой тела 37 кг получал препарат в дозе 35 мг 1 раз в сутки

#### *Пациенты пожилого возраста*

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

Данные по фармакокинетике долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Почечный клиренс неизмененного действующего вещества является второстепенным путем выведения долутегравира. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых различий по фармакокинетике между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК <30 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется. Долутеграбир не исследовали в группе пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различий по экспозиции не ожидается.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Долутеграбир метаболизируется и выводится, главным образом, печенью. В исследовании, в котором сравнивали 8 пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых добровольцев, экспозиция после приема однократной дозы 50 мг долутегравира была одинаковой в двух группах. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести не требуется коррекция дозы. Влияние печеночной недостаточности тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не изучено.

#### *Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты*

Нет доказательств того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у пациентов с генотипами УДФ-ГТ1А1 (n=7), у которых отмечался слабый метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был снижен на 32%, а АUC была на 46% выше по сравнению с участниками исследования с генотипами, которые ассоциировались с нормальным метаболизмом через УДФ-ГТ1А1 (n=41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями в фармакокинетике долутегравира.

#### *Пол*

На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев (мужчины n=17, женщины n=24), обнаружено, что экспозиция долутегравира несколько выше у женщин (примерно на 20%), чем у мужчин. Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы II и Фазы III с участием

взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегавира.

#### *Расовая принадлежность*

Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расовой принадлежности на экспозицию долутегавира. Доказано, что фармакокинетика долутегавира после однократного приема внутрь у пациентов японского происхождения аналогична фармакокинетике у западных народностей (жители США).

#### *Коинфекция гепатита В или С*

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что сопутствующая инфекция вируса гепатита С не оказывает клинически значимого эффекта на экспозицию долутегавира. Данные о пациентах с сопутствующей инфекцией гепатита В ограничены.

#### Клинические исследования

##### *Пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию*

Данные об эффективности долутегавира у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, основаны на результатах, полученных в ходе двух рандомизированных, международных, двойных слепых, активно-контролируемых исследований SPRING-2 (ING113086) (данные, полученные в течение 96 недель) и SINGLE (ING114467). В их поддержку говорят результаты 96-недельного открытого исследования с активным контролем FLAMINGO (ING114915) и дополнительные данные из открытой фазы исследования SINGLE, полученные до 144 недели.

В исследовании SPRING 822 инфицированных ВИЧ-1 взрослых пациента, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ), были рандомизированы и получили как минимум одну дозу либо препарата Тивикай 50 мг 1 раз в сутки либо ралтегавира (RAL) 400 мг 2 раза в сутки на фоне двойной терапии нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) с фиксированными дозами (абакавир/ламивудин (ABC/3TC) или тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)). На момент начала исследования средний возраст пациентов составлял 36 лет, 14% пациентов были женского пола, 15% относились к неевропеоидным расам, у 12% была сопутствующая инфекция гепатита В и/или С и у 2% была комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ) класса С; эти характеристики были сходными в группах лечения.

В исследовании SINGLE 833 пациента были рандомизированы и получали как минимум одну дозу либо препарата Тивикай 0 мг 1 раз в сутки либо в сочетании с фиксированной комбинацией абакавир/ламивудин (Тивикай + ABC/3TC) либо комбинацию эфавиренз – тенофовир - эмтрицитабин с фиксированными дозами (EFV/TDF/FTC). На момент начала исследования средний возраст пациентов составлял 35 лет, 16% пациентов были женского пола, 32% относились к неевропеоидным расам, у 7% была сопутствующая инфекция гепатита С и у 4% была комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ) класса С; эти характеристики были сходными в группах лечения.

Первичная конечная точка и другие результаты на 48-й неделе терапии (в том числе результаты по ключевым исходным ковариатам) в исследованиях SPRING-2 и SINGLE приведены в Таблице 2.

**Таблица 2 Вирусологические результаты рандомизированного лечения в исследованиях SPRING-2 и SINGLE через 48 недель (алгоритм моментального отражения)**

	SPRING-2		SINGLE	
	ТИВИКАЙ 50 мг 1 раз/сутки + 2 НИОТ N=411	RAL 400 мг 2 раза/сутки + 2 НИОТ N=411	ТИВИКАЙ 50 мг + ABC/3TC 1 раз/сутки N=414	EFV/TDF/F - TC 1 раз/сутки N=419
< 50 РНК ВИЧ-1 копий/мл*	88%	85%	88%	81%
Различия между видами лечения*	2.5% (95% ДИ: -2.2%, 7.1%)		7.4% (95% ДИ: 2.5%, 12.3%)	
Отсутствие вирусологического ответа†	5%	8%	5%	6%
Отсутствие вирусологических данных во временном интервале 48 недель	7%	7%	7%	13%
<u>Причины</u>				
Прекращение исследования/ применения исследуемого препарата по причине нежелательного явления или смерти ‡	2%	1%	2%	10%
Прекращение исследования/ применения исследуемого препарата по другим причинам §	5%	6%	5%	3%
Отсутствие данных во временном интервале, но исследование продолжается	0	0	0	<1%
<b>РНК ВИЧ-1 &lt; 50 копий/мл по исходным ковариатам</b>				
<b>Исходная вирусная нагрузка в плазме крови (копий/мл)</b>	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)
≤100,000	267/297 (90%)	264/295(89% )	253 280 (90%)	238/288 (83%)
>100,000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
<b>Исходное количество CD4+ (клетки/мм<sup>3</sup>)</b>				
<200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
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>Базовая терапия НИОТ</b>				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A



TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A
<b>Пол</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%)
Афроамериканцы/ африканское происхождение/ прочие	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
<b>Возраст (годы)</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%)
<p>Примечания:</p> <p>* Скорректировано по исходным факторам стратификации.</p> <p>† Включает пациентов, которые изменили класс БР (БР=базовый режим) на новый или изменили БР на не соответствующий протоколу, или в связи с неэффективностью до 48-й недели (только для исследования SPRING-2), пациентов, которые прекратили лечение до 48-й недели вследствие отсутствия или потери эффективности и пациентов с вирусной нагрузкой ≥50 копий во время окна на 48-й неделе.</p> <p>‡ Включает пациентов, которые прекратили лечение из-за нежелательных явлений или смерти в любой момент времени с 1-го дня до окна на 48-й неделе, если это привело к отсутствию вирусологических данных по лечению во время окна на 48-й неделе.</p> <p>§ Включает такие причины, как отзыв согласия, потеря для последующего наблюдения, переезд, отклонение от протокола.</p> <p>Примечания: ABC/ЗТС = абакавир = 600 мг, ламивудин 300 мг в виде комбинации с фиксированными дозами Кивекса/Эпзиком (ФДК) EFV/TDF/FTC = эфавиренз 600 мг, тенофовир 300 мг, эмтрицитабин 200 мг в виде ФДК Атрипла.</p> <p>N = количество пациентов в каждой группе лечения</p>				

В исследовании SPRING-2 через 96 дней показатель супрессии вiremии (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе долутегравира (81%) не уступал показателю супрессии в группе ралтегравира (76%). Средний показатель изменения числа CD4+ Т-клеток по сравнению с исходным составил 230 клеток/мм<sup>3</sup> в группе участников, получавших препарат Тивикай, и в группе ралтегравира через 48 недель, а также 276 клеток/мм<sup>3</sup> в группе долутегравира в сравнении с 264 клетками/мм<sup>3</sup> в группе ралтегравира через 96 недель.

В исследовании SINGLE на 48-й неделе показатель супрессии вiremии (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе Тивикай + ABC/ЗТС составил 88%, что было выше показателя в группе EFV/TDF/FTC (81%) на основании первичного анализа (p=0,003). На 96-й неделе супрессия вiremии сохранялась, в группе Тивикай + ABC/ЗТС (80%) эффективность была выше, чем в группе EFV/TDF/FTC (72%), различие между видами лечения составило 8,0 (2,3; 13,8), p=0,006. Скорректированный средний показатель изменения числа Т-клеток CD4+ через 48 недель по сравнению с исходным уровнем составил 267 клеток/мм<sup>3</sup> в группе пациентов, получавших Тивикай + ABC/ЗТС и 208 клеток/мм<sup>3</sup> в группе EFV/TDF/FTC в исследовании SINGLE. Скорректированное различие и 95% ДИ составили 58,9 (33,4, 84,4), p <0,001 (модель повторных измерений, скорректированная по исходным факторам стратификации: исходное число РНК ВИЧ-1 и Т-клеток CD4+ среди

прочих факторов). Данный анализ был предварительно определен и скорректирован по множественности. Среднее время достижения супрессии вiremии составило 28 дней в группе пациентов, получавших Тивикай + ABC/3TC и 84 дня в группе EFV/TDF/FTC исследования SINGLE через 48 недель ( $p < 0,0001$ ). Данный анализ был предварительно определен и скорректирован по множественности. На 144 неделе в открытой фазе супрессия вiremии сохранялась, в группе Тивикай + ABC/3TC (71%) эффективность была выше, чем в группе EFV/TDF/FTC (63%), различие между видами лечения составило 8,3 (2,0; 14,6). Как в исследовании SPRING-2, так и в исследовании SINGLE, супрессии вiremии (РНК ВИЧ-1  $< 50$  копий/мл) различия между видами лечения были сопоставимы по исходным характеристикам (пол, расовая принадлежность и возраст).

Через 96 недель в исследованиях SINGLE и SPRING-2 в группах лечения, включающего долутегравиру, не было выявлено мутаций с устойчивостью к ИнИ или устойчивостью, возникшей во время базовой терапии. В исследовании SPRING-2, у четырех пациентов в группе ралтегравира появились главные мутации, вызванные НИОТ, и у одного пациента развилась устойчивость к ралтегравиру; в исследовании SINGLE у шести пациентов в группе EFV/TDF/FTC появились мутации, связанные с устойчивостью к ННИОТ, а у одного пациента появилась главная мутация, вызванная НИОТ.

В исследовании FLAMINGO (ING114915), открытом и активно контролируемом исследовании, 484 взрослых пациента, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусную терапию, были рандомизированы для получения однократной дозы препарата Тивикай 50 мг один раз в сутки или дарунавира/ритонавира (DRV/r) 800 мг/100 мг один раз в сутки, в обоих случаях на фоне лечения двумя НИОТ в фиксированной дозе (либо ABC/3TC, либо TDF/FTC). Исходно медиана возраста пациентов составляла 34 года, 15% пациентов были женского пола, 28% неевропеоидной расы, 10% были инфицированы гепатитом В и/или С, и у 3% была КЗЦ класса С; эти характеристики были сходны между группами лечения. Супрессия вiremии (РНК ВИЧ-1  $< 50$  копий/мл) на 48-й неделе в группе Тивикай (90%) была более выраженной, чем в группе DRV/r (83%). Скорректированное различие по доле и 95% ДИ составляли 7,1% (0,9; 13,2),  $p=0,025$ . На 96 неделе супрессия вiremии в группе препарата Тивикай (80%) была более эффективной, чем в группе DRV/r (68%). У пациентов в группах лечения препаратом Тивикай или DRV+RTV не наблюдалось возникших во время лечения первичных мутаций, приводящих к резистентности к ИнИ, ИП или НИОТ.

Устойчивый вирусологический ответ был продемонстрирован в исследовании SPRING-1 (ING112276), в котором у 88% пациентов, принимавших препарат Тивикай в дозе 50 мг ( $n=51$ ) один раз в сутки, концентрация РНК ВИЧ-1 составила  $< 50$  копий/мл в сравнении с 72% пациентов в группе эфавиренза ( $n=50$ ) через 96 недель. При применении препарата Тивикай в дозе 50 мг один раз в сутки не было обнаружено мутаций, вызывающих резистентность к ИнИ, или резистентности, возникшей во время лечения на фоне базовой терапии в течение 96 недель.

*Пациенты, ранее принимавшие антиретровирусные препараты (и не принимавшие ингибиторы интегразы)*

В международном многоцентровом двойном слепом исследовании SAILING (ING111762), 719 ВИЧ-1-инфицированных взрослых пациентов, ранее получавшие антиретровирусные препараты, были рандомизированы по группам и получали либо препарат Тивикай в дозе 50 мг один раз в сутки либо 400 мг ралтегравира два раза в сутки, а выбранный исследователем базовый режим (БР) состоял из 2 препаратов (включая, по меньшей мере, один полностью активный препарат). На исходном уровне средний возраст пациентов составил 43 года, 32% пациентов были женского пола, 50% относились к не европеоидным расам, у 16% была сопутствующая инфекция вирусами гепатита В и/или С, а у 46% была комплементзависимая цитотоксичность (КЗЦ) класса С. У всех пациентов наблюдалась резистентность, по меньшей мере, к двум классам АРТ, а у 49% пациентов наблюдалась резистентность, по меньшей мере, к трем классам АРТ на исходном уровне.

Исходы в исследовании SAILING через 48 недель (включая исходы по ключевым исходным ковариатам) представлены в Таблице 3.

**Таблица 3 Вирусологические результаты рандомизированного лечения в исследовании SAILING через 48 недель (алгоритм моментального отражения)**

	SAILING	
	Тивикай 50 мг 1 раз в сутки + БР N=354 §	RAL 400 мг 2 раза в сутки + БР N=361 §
<b>РНК ВИЧ-1 &lt;50 копий/мл</b>	71%	64%
<b>Скорректированное различие между видами лечения ‡</b>	7,4% (95% ДИ: 0,7%, 14,2%)	
<b>Отсутствие вирусологического ответа</b>	20%	28%
<b>Отсутствие вирусологических данных на 48-й неделе</b>	9%	9%
<b>Причины</b>		
Прекращение исследования/применения исследуемого препарата по причине нежелательного явления или смерти ‡	3%	4%
Прекращение исследования/применения исследуемого препарата по другим причинам §	5%	4%
Отсутствие данных во временном интервале, но исследование продолжается	2%	1%
<b>РНК ВИЧ-1 &lt;50 копий/мл по исходным ковариатам</b>		
<b>Исходная вирусная нагрузка в плазме крови (копий/мл)</b>	n / N (%)	n / N (%)
≤ 50 000 копий/мл	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
> 50 000 копий/мл	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
<b>Исходное количество CD4+ (клетки/мм<sup>3</sup>)</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 (73%)
<b>Базовый режим</b>		
Фенотипический индекс чувствительности * <2	70 / 104 (67%)	61 / 94 (65%)
Фенотипический индекс чувствительности * =2	181 / 250 (72%)	169 / 267 (63%)
Генотипический индекс чувствительности * <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Генотипический индекс чувствительности * =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
<b>DRV/r в базовом режиме (БР)</b>		
Без применения DRV/r	143/214 (67%)	126/209 (60%)
Применение DRV/r при наличии первичных мутаций, вызванных ИП (ингибиторы протеазы)	58/68 (85%)	50/75 (67%)
Применение DRV/r при отсутствии первичных мутаций, вызванных ИП	50/72 (69%)	54/77 (70%)

<b>Пол</b>		
Мужской	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
Женский	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
<b>Расовая принадлежность</b>		
Европеоидная	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
Афроамериканцы/ африканское происхождение/ прочие	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
<b>Возраст (годы)</b>		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
≥50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
<b>Подтип ВИЧ</b>		
Подтип В	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
Подтип С	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
Другой†	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)
‡ Скорректировано по исходным факторам стратификации § 4 пациента были исключены из анализа эффективности по причине целостности данных в одном исследовательском центре * Фенотипический индекс чувствительности (ФИЧ) и генотипический индекс чувствительности (ГИЧ) были определены как общее число АРТ в БР, которые характеризовались исходной чувствительностью вирусных изолятов на основании фенотипических или генотипических исследований резистентности. Базовый режим был ограничен ≤2 вариантами АРТ с, по меньшей мере, одним полностью активным препаратом, однако, n=11 для ФИЧ 0, n=2 для ФИЧ 3. †Включая другие подтипы: комплексный (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), все остальные <10. Примечания: БР = базовый режим, RAL = ралтегравир, N = количество пациентов в каждой группе лечения		

В исследовании SAILING супрессия виремии (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе препарата Тивикай (71%) была статистически более эффективной, чем в группе ралтегравира (64%) на 48-й неделе (p=0,030). Различия между видами лечения по супрессии виремии (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) были сопоставимы по исходным характеристикам пола, расовой принадлежности и подтипа ВИЧ. Показатели среднего изменения числа Т-клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем составили 113 клеток/мм<sup>3</sup> на 24-й неделе и 162 клетки/мм<sup>3</sup> на 48-й неделе в группе пациентов, получавших Тивикай; и 106 клеток/мм<sup>3</sup> на 24-й неделе и 153 клетки/мм<sup>3</sup> на 48-й неделе в группе ралтегравира.

У статистически меньшего количества пациентов отмечалось отсутствие ответа на терапию с развитием устойчивости по гену интегразы во время лечения препаратом Тивикай (4/354, 1%), чем ралтегравиром (17/361, 5%) (p=0,003).

*Пациенты с резистентностью к ингибиторам интегразы*

В международное, многоцентровое открытое поисковое исследование фазы IIb с последовательными когортами одной группы VIKING (ING112961) в две последовательные когорты были включены пациенты с устойчивостью к нескольким классам лекарственных препаратов, включая устойчивость к ингибиторам интегразы ВИЧ, с целью исследования противовирусной активности препарата Тивикай в дозе 50 мг один раз в сутки (n=27) в сравнении с 50 мг два раза в сутки (n=24) после 10 дней функциональной монотерапии. Количество ответов было выше при применении препарата два раза в сутки (изменение РНК ВИЧ 1,8 log<sub>10</sub> в сравнении с исходным уровнем), чем один раз в сутки (изменение РНК ВИЧ 1,5 log<sub>10</sub> в сравнении с исходным уровнем, скорректированная разница 0,3log<sub>10</sub>, p=0,017). Более высокая частота ответов

поддерживалась при применении препарата два раза в сутки с постоянными применением препарата Тивикай и оптимизацией базового режима в течение 48 недель терапии (33% в сравнении с 71% <50 клеток/мл, анализ времени до потери вирусологического ответа в зависимости от назначенного лечения (Е) (ИТТ-Е TLOVR)). Для всех доз был характерен сопоставимый профиль безопасности. Впоследствии в исследовании VIKING-3 изучали влияние препарата Тивикай в дозе 50 мг два раза в сутки на 7-дневную функциональную монотерапию после оптимизации базовой терапии и при постоянной терапии препаратом Тивикай два раза в сутки.

В многоцентровом открытом исследовании VIKING-3 (ING112574), проводимом в одной группе, ВИЧ-инфицированные взрослые пациенты, ранее получавшие АРТ, с отсутствием вирусологического ответа и признаками резистентности к ралтегравиру и/или элвитегравиру в активной форме или в анамнезе, получали препарат Тивикай в дозе 50 мг два раза в сутки одновременно с текущим неуспешным базовым режимом в течение 7 дней, с оптимизацией базового режима АРТ на 8 день. Из ста восьмидесяти трех пациентов, включенных в исследование, у 133 отмечалась резистентность к ИнИ на момент скрининга, а у 50 были лишь признаки резистентности в анамнезе (но не при скрининге). Исходно средний возраст пациентов составил 48 лет, 23% пациентов были женского пола, 29% относились к не европеоидным расам, а у 20% была сопутствующая инфекция гепатита В и/или С. Среднее исходное значение CD4<sup>+</sup> составило 140 клеток/мм<sup>3</sup>, средняя продолжительность предыдущего применения АРТ составила 14 лет, а у 56% была отмечена КЗЦ класса С. У пациентов отмечали устойчивость к нескольким классам АРТ на исходном этапе: у 79% было  $\geq 2$  главных мутаций, вызывающих резистентность к НИОТ, у 75%  $\geq 1$  главной мутации, вызывающей резистентность к ННИОТ, а у 71%  $\geq 2$  главных мутаций, вызывающих резистентность к ИП; у 62% был не-R5 вирус. Популяция вирусологического ответа (ВО) исключала пациентов, которые прекратили лечение по причине неэффективности, и пациентов со значимыми отклонениями от протокола (неправильное дозирование долутегравира, применение запрещенных сопутствующих препаратов). Популяция ВО является субпопуляцией популяции ИТТ-Е.

Средний показатель изменения РНК ВИЧ по сравнению с исходным значением в день 8 (первичная конечная точка) составил 1,4 log<sub>10</sub> (95% ДИ -1,3, -1,5 log<sub>10</sub>, p <0,001). Ответ был связан с исходным направлением мутаций, вызывающих резистентность к ИнИ, как показано в Таблице 4.

**Таблица 4 Вирусологический ответ (концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови) на 8 день по исходно отобранной группе мутаций резистентности к ИнИ [популяция вирусологического ответа (ВО) на 8 день]**

Группа с появившейся мутацией резистентности к ИнИ	Количество пациентов (популяция ВО)	Средний показатель изменения по сравнению с исходным уровнем (СО) на 8 день	снижение % >1 log 10 на 8 день*
Отсутствие мутаций Q148H/K/R #	124	-1,60 (0,52)	92%
Q148 + 1 вторичная мутация ^	35	-1,18 (0,52)	71%
Q148 + ≥2 вторичные мутации ^	20	-0,92 (0,81)	45%

# Включает первичные мутации резистентности к ИнИ N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q или признаки резистентности к ИнИ только в анамнезе  
\* Включая пациентов с РНК ВИЧ <50 копий/мл на 8 день  
^ G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

После фазы монотерапии у пациентов была возможность оптимизировать базовый режим лечения.

Из 183 пациентов, которые завершили участие в 24-недельном этапе исследования либо выбыли из исследования до даты завершения сбора данных, у 126 (69%) на 24-й неделе вирусная нагрузка составила <50 копий/мл РНК (ИТТ-Е, алгоритм моментального отражения). У пациентов с мутациями вируса Q148 с дополнительными вторичными мутациями, ассоциированными с Q148, частота ответа на 24-й неделе была ниже. Исходный общий показатель чувствительности (ОПЧ) не был связан с ответом на 24-й неделе.

**Таблица 5 Вирусологический ответ по исходно отобранной группе мутаций резистентности к ИнИ и ОПЧ к оптимизированному базовому режиму (РНК ВИЧ-1 <50 клеток/мл, алгоритм моментального отражения), неделя 24, популяция ВО**

Группа с появившейся мутацией резистентности к ИнИ	ОПЧ=0	ОПЧ=1	ОПЧ=2	ОПЧ>2	Всего
Отсутствие мутаций Q148H/K/R <sup>1</sup>	4/4 (100%)	35/40 (88%)	40/48 (83%)	17/22 (77%)	96/114 (84%)
Q148 + 1 вторичная мутация <sup>2</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)
Q148 + ≥ 2 вторичные мутации <sup>2</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)

<sup>1</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, или признаки устойчивости к ИнИ только в анамнезе.  
<sup>2</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I  
ОПЧ: общий показатель чувствительности [общая генотипическая и фенотипическая устойчивость (Monogram Biosciences Net Assessment)]

Частота ответов на 48-й неделе была сохранена у 116/183 (63%) пациентов с РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл (ИТТ-Е, алгоритм моментального отражения). Ответ также был сохранен до 48-й недели у пациентов с мутацией Q148 и вторичными, ассоциированными с Q148 мутациями.

Доля пациентов с РНК ВИЧ <50 копий/мл на 48-й неделе составила 88/113 (78%) среди не имеющих мутаций Q148, 19/31 (61%) среди имеющих мутации Q148+1 и 4/16 (25%) среди имеющих мутации Q148+≥2 вторичные мутации (популяция ВО, алгоритм моментального отражения). Исходный общий показатель чувствительности (ОПЧ) не был связан с ответом на 48-й неделе.

Показатель супрессии виремии (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) был сопоставим между группами по исходным характеристикам (пол, расовая принадлежность и возраст). На 24-й неделе средний показатель изменения числа Т-клеток CD4+ по сравнению с исходным составил 61 клетка/мм<sup>3</sup> и на 48-й неделе - 110 клеток/мм<sup>3</sup> на основании данных наблюдений в исследовании VIKING-3.

В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании VIKING-4 (ING116529) 30 ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов, ранее получавших АРТ, с отсутствием ответа на используемый режим, включающий ингибитор интегразы, и первичной генотипической резистентностью к ИНИ на момент скрининга, были рандомизированы по группам для приема либо 50 мг долутегравира два раза в сутки, либо плацебо одновременно с используемым неэффективным режимом в течение 7 дней. С 8 дня все пациенты открыто получали долутегравира в сочетании оптимизированным базовым режимом. Исходно медиана возраста пациентов составляла 49 лет, 20% были женского пола, 58% были не европеоидной расы и у 23% была сопутствующая инфекция гепатита В и/или С. Медиана исходного уровня CD4+ составила 160 клеток/мм<sup>3</sup>, медиана продолжительности, предшествовавшей АРТ составляла 13 лет, и 63% имели КЗЦ класса С. У пациентов исходно наблюдались основные мутации, вызывающие устойчивость к препаратам различных классов АРТ: у 80% к ≥2 НРТИ, у 73% ≥1 ННРТИ и у 67% ≥2 ИП; у 83% обнаруживался не-R5-вирус. У 16 из 30 пациентов (53%) исходно присутствовал Q148 вирус. Сравнение первичных конечных точек на 8 день показало, что применение 50 мг долутегравира дважды в сутки было эффективнее применения плацебо, а скорректированное среднее различие между видами лечения по изменению концентрации РНК ВИЧ-1 в плазме крови на 8 день по сравнению с исходной составила -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 день 8 в данном плацебо-контролируемом исследовании были сопоставимы с ответами, наблюдавшимися в исследовании VIKING-3, включая категории по исходной резистентности к ингибиторам интегразы. На 48-й неделе у 12/30 (40%) пациентов число копий РНК ВИЧ-1 составляло <50 копий/мл (ИТТ-Е, алгоритм моментального отражения).

В комбинированном анализе результатов исследований VIKING-3 и VIKING-4 (n=186, популяция ВО) доля пациентов с <50 копий/мл РНК ВИЧ-1 на неделе 48 составляла 126/186 (68%). Доля пациентов с <50 копий/мл РНК ВИЧ-1 составляла 96/126 (76%) при отсутствии мутаций Q148, 22/41 (54%) при вторичных мутациях Q148+1 и 5/19 (26%) при Q148+≥2.

#### *Дети*

В многоцентровом открытом исследовании фазы I/II продолжительностью 48 недель (P1093/ING112578) оценивали фармакокинетические параметры, безопасность, переносимость и эффективность препарата Тивикай в комбинированных режимах терапии у ВИЧ-1-инфицированных новорожденных, детей и подростков.

Через 24 недели у 16 из 23 (70%) детей и подростков (от 12 до <18 лет), получавших препарат Тивикай один раз в сутки (35 мг n=4, 50 мг n=19) в сочетании с оптимизированным базовым режимом (ОБР), была достигнута вирусная нагрузка менее 50 копий/мл. На 24 неделе у двадцати из 23 детей и подростков (87%) отмечалось снижение концентрации РНК ВИЧ-1 на >1 log<sub>10</sub> клеток/мл или РНК ВИЧ-1 <400 клеток/мл по сравнению с исходной.

Вирусологическая неэффективность отмечалась у четырех пациентов, ни у одного из них не было резистентности к ИНИ на момент установления вирусологической неэффективности.

## Доклинические данные по безопасности

### *Канцерогенез/мутагенез*

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

### *Репродуктивная токсикология*

#### *Фертильность*

В дозах до 1000 мг/кг/сутки, предельная протестированная доза (в 33 раза превышающих экспозицию в клинической практике при приеме человеком в дозе 50 мг, по AUC), долутеграви́р не оказывал влияния на фертильность самцов или самок крыс.

#### *Беременность*

При пероральном введении долутеграви́ра беременным крысам в дозах до 1000 мг/кг/сутки с 6 по 17 день беременности не было выявлено токсического воздействия на организм самки, токсического воздействия на внутриутробное развитие или тератогенности (в 37,9 раз превышает экспозицию в клинической практике при приеме человеком в дозе 50 мг, по AUC).

При пероральном введении долутеграви́ра беременным кроликам в дозах до 1000 мг/кг/сутки (в 0,56 раз превышает экспозицию в клинической практике при приеме человеком в дозе 50 мг, по AUC) с 6 по 18 день беременности не было выявлено токсического воздействия на внутриутробное развитие или тератогенности.

У кроликов при введении 1000 мг/кг/сутки (в 0,56 раз превышает экспозицию в клинической практике при приеме человеком в дозе 50 мг, по AUC) отмечалось токсическое воздействие на организм самки (снижение количества потребляемой пищи, скудный стул/мочеиспускание или их отсутствие, отсутствие увеличения массы тела).

### ***Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных***

Влияние длительной ежедневной терапии высокими дозами долутеграви́ра оценивали в ходе исследований токсичности с введением многократных пероральных доз препарата крысам (до 26 недель) и обезьянам (до 38 недель). Основным эффектом долутеграви́ра была непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта или раздражение ЖКТ у крыс и обезьян в дозах, системная экспозиция которых приблизительно в 32 и 1,2 раза превышает клиническую экспозицию при приеме человеком в дозе 50 мг, по AUC, соответственно. Поскольку считается, что непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта связана с местным воздействием лекарственного препарата, измерения в мг/кг или в мг/м<sup>2</sup>, являются подходящими детерминантами для определения безопасности в отношении данного вида токсичности. Непереносимость со стороны желудочно-кишечного тракта у обезьян наблюдалась при введении доз, в 30 раз превышающих эквивалентную дозу в мг/кг для человека (на основании массы тела человека 50 кг) и в 11 раз превышающих эквивалентную дозу в мг/м<sup>2</sup> для общей суточной терапевтической дозы 50 мг.

## **Показания к применению**

Препарат Тивикай показан для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) у взрослых и детей старше 12 лет в составе комбинированной антиретровирусной терапии

## **Способ применения и дозы**

Терапию препаратом Тивикай должен проводить врач с опытом лечения ВИЧ-инфекции.

Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи.

### Взрослые

*Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ингибиторам интегразы*

Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг один раз в сутки.



*Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к ингибиторам интегразы (документированной или подозреваемой клинически)*

Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки.

Решение о применении препарата Тивикай у таких пациентов должно приниматься с учетом характера лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы (см. раздел *Клинические исследования*).

Подростки (дети в возрасте 12 лет и старше)

Рекомендованная доза препарата Тивикай для пациентов, которые ранее не получали лечение ингибиторами интегразы, в возрасте от 12 до 18 лет и массой тела 40 кг и более, составляет 50 мг один раз в сутки.

Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям и подросткам в возрасте до 18 лет с резистентностью к ингибиторам интегразы.

Дети (в возрасте до 12 лет)

Недостаточно данных о безопасности и эффективности для рекомендации дозы препарата Тивикай детям младше 12 лет и массой тела менее 40 кг.

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении препарата Тивикай у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Однако отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы у пациентов пожилого возраста по сравнению с более молодыми пациентами (см. раздел *Фармакокинетика – Особые группы пациентов*).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (КК <30 мл/мин, не на диализе) не требуется коррекция дозы. Отсутствуют данные для пациентов, находящихся на диализе, но различий по фармакокинетике в данной группе не ожидается (см. раздел *Фармакокинетика – Особые группы пациентов*).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) не требуется корректировка дозы. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел *Фармакокинетика – Особые группы пациентов*).

## **Побочные действия**

### ***Данные, полученные в клинических исследованиях***

Нежелательные лекарственные реакции, представленные ниже, установлены при проведении анализа совокупных данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III. Нежелательные реакции перечислены в соответствии с классом систем и органов по MedDRA и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом:

очень часто ( $\geq 1/10$ ),

часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ),

нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ ),

редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ ),

очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), включая отдельные случаи.

**Таблица 6 Побочные действия**

<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	Нечасто	Реакции гиперчувствительности (см. раздел <i>Особые указания</i> )
	Нечасто	Синдром восстановления иммунитета (см. раздел <i>Особые указания</i> )
<b>Нарушения психики</b>	Часто	Бессонница
	Часто	Необычные сновидения
	Часто	Депрессия
	Нечасто	Суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе)
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	Очень часто	Тошнота
	Очень часто	Диарея
	Часто	Рвота
	Часто	Метеоризм
	Часто	Боль в верхних отделах живота
	Часто	Боль в области живота
	Часто	Дискомфорт в области живота
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>	Нечасто	Гепатит
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	Часто	Сыпь
	Часто	Зуд
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	Часто	Утомляемость

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

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели лечения препаратом Тивикай отмечалось повышение сывороточной концентрации креатинина, которое сохранялось в течение 48 недель. При лечении пациентов, которые ранее не получали терапию, среднее изменение 9,96 мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем (диапазон: от -53 мкмоль/л до 54,8 мкмоль/л) было отмечено через 48 недель лечения. Повышение уровня креатинина было сопоставимо с уровнем, который отмечался при применении основных НИОТ, и было подобно таковому при лечении пациентов, ранее получавших лечение. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменение скорости клубочковой фильтрации (см. раздел *Фармакодинамика - Влияние на функцию почек*).

В программе по изучению препарата в группах долутегравира и ралтегравира (но не эфафиренза) отмечалось незначительное повышение уровня общего билирубина (без клинической желтухи). Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они, вероятно, отражают конкуренцию долутегравира и неконъюгированного билирубина за общий путь клиренса (через УДФ-ГТ1А1) (см. раздел *Фармакокинетика – Метаболизм*).

Также во время терапии долутегравиrom регистрировались бессимптомные повышения уровня креатининфосфокиназы (КФК), главным образом, на фоне физической нагрузки.

### Применение у детей

На основании ограниченных данных по применению у детей и подростков (в возрасте от 12 до 18 лет), можно сделать заключение об отсутствии дополнительных типов нежелательных реакций, кроме реакций, которые наблюдались у взрослых.

### Сопутствующая инфекция гепатита В или С

В исследования Фазы III было разрешено включать пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С включали при условии, что результаты исходных показателей функциональных проб печени не превышали верхней границы нормы (ВГН) в более чем 5 раз. В целом профиль безопасности у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С был таким же, как у пациентов без сопутствующей инфекции гепатита В или С, несмотря на то, что частота встречаемости отклонений от нормы уровня АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С во всех группах лечения. Повышение активности печеночных ферментов, соответствующее синдрому восстановления иммунитета, наблюдалось у нескольких пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С в начале терапии препаратом Тивикай, особенно у пациентов, которым лечение по поводу гепатита В было отменено (см. раздел *Особые указания*).

### *Данные, полученные при пострегистрационном применении*

Данные отсутствуют.

### **Противопоказания**

Препарат Тивикай противопоказан в комбинации с дофетилидом или пилсикаинидом.

Препарат Тивикай противопоказан пациентам с известной повышенной чувствительностью к долутегравиру или любому другому компоненту препарата в анамнезе.

### **Лекарственные взаимодействия**

#### Влияние долутегравира на фармакокинетику других препаратов

*In vitro* долутегравир демонстрировал отсутствие прямого ингибирования или слабое ингибирование ( $IC_{50} > 50$  мкМ) изоферментов системы цитохрома P<sub>450</sub> CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT)1A1 или UGT2B7, или переносчиков Р- гликопротеина (Pgp), BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долутегравир не оказывал влияния на мидазолам, показатель CYP3A4. На основании этих данных не ожидается, что препарат Тивикай может повлиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или протеазы, абакавир, зидовудин, маравирок, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, статины, азольные фунгициды, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

В исследованиях взаимодействия с лекарственными препаратами долутегравир не оказал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовира, ритонавира, метадона, эфавиренза, лопинавира, атазанавира, дарунавира, этравирина, фосампренавира, рилпивирина, боцепревира, теллапревира, даклатасвира и пероральных контрацептивов, содержащих норэргестромат и этинилэстрадиол.

*In vitro* долутегравир ингибировал почечный переносчик органических катионов 2 (OCT2) ( $IC_{50}=1,93$  мкМ), выводящий переносчик различных лекарственных веществ и токсинов (MATE) 1 ( $IC_{50} = 6,34$  мкМ) и MATE2-K ( $IC_{50} = 24,8$  мкМ). С учетом экспозиции долутегравира *in vivo*, маловероятно, что он будет влиять на транспорт субстратов MATE2-K *in vivo*. *In vivo* долутегравир может повышать концентрации лекарственных средств в плазме крови, выведение которых зависит от OCT2 или MATE1 (дофетилид,

пилсикаинид или метформин) (см. Таблицу 7). *In vitro* долутегравир ингибировал базолатеральные переносчики в почках: переносчик органических анионов (OAT) 1 (IC<sub>50</sub>=2,12 мкМ) и OAT3 (IC<sub>50</sub>=1,97 мкМ). Однако долутегравир не оказывал значимого влияния на фармакокинетику *in vivo* субстратов OAT тенофовира и пара-аминогиппурата, и, таким образом, обладал слабой способностью вызывать взаимодействия лекарственных препаратов за счет ингибирования переносчиков OAT.

#### Влияние других препаратов на фармакокинетику долутегравира

Долутегравир выводится, главным образом, путем метаболизма UGT1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира в плазме крови и уменьшать терапевтический эффект препарата Тивикай.

Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые ингибируют UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови (см. Таблицу 7).

*In vitro* долутегравир не является субстратом человеческого транспортного полипептида органических анионов (OATP)1B1, OATP1B3 или OCT1, поэтому не ожидается, что препараты, модулирующие исключительно активность этих переносчиков, будут влиять на концентрацию долутегравира в плазме крови.

Эфавиренз, этраvirин, невирапин, рифампицин, карбамазепин и типранавир в сочетании с ритонавиром значительно снижали концентрации долутегравира в плазме крови и, поэтому необходима коррекция дозы препарата Тивикай до 50 мг два раза в сутки. Эффект этраvirина ослаблялся одновременным применением ингибиторов CYP3A4 лопинавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира, и ожидается, что он ослабляется применением атазанавира/ритонавира. Таким образом, при одновременном применении с этраvirинном и либо лопинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, либо атазанавиром/ритонавиром коррекции дозы долутегравира не требуется. Другой индуктор, фосампренавир, в сочетании с ритонавиром, снижал концентрации долутегравира в плазме крови, но коррекции дозы препарата Тивикай не требуется (см Таблицу 7). Исследование взаимодействия с ингибитором UGT1A1, атазанавиром, не показало клинически значимого повышения концентраций долутегравира в плазме крови. Тенофовир, лопинавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир, рилпивирин, боцепревир, теллапревир, преднизон, рифабутин, даклатасвир и омепразол не влияли либо минимально влияли на фармакокинетику долутегравира, поэтому при одновременном применении с данными лекарственными препаратами коррекции дозы препарата Тивикай не требуется. Ряд взаимодействий с другими лекарственными препаратами представлен в Таблице 7. Рекомендации основаны либо на исследованиях взаимодействия с другими лекарственными препаратами, либо на прогнозируемых взаимодействиях вследствие ожидаемой амплитуды взаимодействий и вероятности развития серьезных нежелательных явлений, либо утраты эффективности.

**Таблица 7 Лекарственные взаимодействия**

<b>Класс сопутствующего лекарственного препарата: наименование лекарственного препарата</b>	<b>Влияние на концентрацию долутегравира либо сопутствующего лекарственного препарата</b>	<b>Клинические комментарии</b>
<b>Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1</b>		
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы:	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52%	Этраvirин без усиления ингибиторами протеазы снижал концентрацию долутегравира в плазме крови.

этравирин (ETR) без усиления ингибиторами протеазы	$C_t \downarrow 88\%$ ETR $\leftrightarrow$	Рекомендуемая доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с этравиринном без усиления ингибиторами протеазы. Не следует принимать препарат Тивикай с этравиринном без одновременного применения атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира у пациентов с устойчивостью к ИнИ.
Ингибитор протеазы: лопинавир/ ритонавир + этравирин	Долутегравир $\leftrightarrow$ AUC $\uparrow 11\%$ $C_{max} \uparrow 7\%$ $C_t \uparrow 28\%$ LPV $\leftrightarrow$ RTV $\leftrightarrow$	Лопинавир/ритонавир и этравирин не влияют на концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир/ ритонавир + этравирин	Долутегравир $\downarrow$ AUC $\downarrow 25\%$ $C_{max} \downarrow 12\%$ $C_t \downarrow 36\%$ DRV $\leftrightarrow$ RTV $\leftrightarrow$	Дарунавир/ритонавир и этравирин не влияют на концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: эфавиренз (EFV)	Долутегравир $\downarrow$ AUC $\downarrow 57\%$ $C_{max} \downarrow 39\%$ $C_t \downarrow 75\%$ EFV $\leftrightarrow$	Эфавиренз снижает концентрации долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с эфавирензом рекомендуемая доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие эфавиренз, у пациентов с устойчивостью к ингибиторам интегразы (ИнИ)
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: невирапин	Долутегравир $\downarrow$	Одновременное применение с невирапином не было изучено и может привести к снижению концентрации долутегравира в плазме крови из-за индукции фермента. Влияние невирапина на экспозицию долутегравира, вероятно, сходно с влиянием эфавиренза или менее выражено. При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие невирапин, пациентам с устойчивостью к ИнИ.
Ингибитор протеазы (ИП): атазанавир (ATV)	Долутегравир $\uparrow$ AUC $\uparrow 91\%$ $C_{max} \uparrow 50\%$ $C_t \uparrow 180\%$	Атазанавир повышает концентрацию долутегравира в плазме крови. Не требуется коррекции дозы.

	ATV ↔	
Ингибитор протеазы: атазанавир / ритонавир (ATV/RTV)	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>τ</sub> ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Атазанавир/ритонавир повышает концентрацию долутегравира в плазме крови. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: типранавир / ритонавир (TPV/RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>τ</sub> ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Типранавир/ритонавир снижает концентрации долутегравира. При одновременном применении с типранавиром/ритонавиром рекомендуемая доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие типранавир/ритонавир, у пациентов с устойчивостью к ИИ.
Ингибитор протеазы: фосампренавир / ритонавир (FPV/RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>τ</sub> ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Фосампренавир/ритонавир снижает концентрации долутегравира, но, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности долутегравира в исследованиях Фазы III. Отсутствует необходимость в коррекции дозы у пациентов, ранее не получавших ИИ. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие фосампренавир/ритонавир, пациентам с устойчивостью к ИИ.
Ингибитор протеазы: нелфинавир	Долутегравир ↔	Данное взаимодействие не было изучено. Несмотря на то, что он является ингибитором CYP3A4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов, повышения не ожидается. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: лопинавир / ритонавир (LPV+RTV)	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ C <sub>τ</sub> ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Лопинавир/ритонавир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%	Дарунавир/ритонавир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: тенофовир	Долутегравир ↔	Тенофовир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
<b>Другие препараты</b>		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑	Одновременное применение с долутегравиrom может повысить концентрацию дофетилида или

		пилсикаинида в плазме крови путем ингибирования переносчика OAT2; одновременное применение не было изучено. Одновременное применение дофетилида или пилсикаинида с долутегравиром противопоказано из-за возможной опасной для жизни токсичности, вызываемой высокой концентрацией дофетилида или пилсикаинида.
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>τ</sub> ↓ 73%	Карбамазепин снижал концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с карбамазепином. У пациентов с устойчивостью к ИНИ следует, по возможности, применять другие препараты вместо карбамазепина.
Фенитоин Фенобарбитал Препараты зверобоя продырявленного	Долутегравир ↓	Одновременное применение с данными индукторами метаболизма не было изучено и, возможно, снижает концентрацию долутегравира в плазме крови вследствие индукции фермента. Влияние этих индукторов метаболизма на экспозицию долутегравира, по-видимому, сходно с влиянием карбамазепина. Рекомендуемая доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки при применении с данными индукторами метаболизма. У пациентов с устойчивостью к ИНИ следует, по возможности, применять другие комбинации, не включающие эти индукторы метаболизма.
Окскарбазепин	Долутегравир ↓	Это взаимодействие не было изучено. Несмотря на то, что препарат является индуктором CYP3A4, на основании данных, полученных для других индукторов, не ожидается клинически значимого снижения долутегравира. Не требуется корректировки дозы.
Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, Mg, Al)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% C <sub>24</sub> ↓ 74%	Одновременное применение антацидов, содержащих поливалентные катионы, снижает концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после приема антацидных препаратов, содержащих поливалентные катионы.
Препараты кальция	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39%	Препарат Тивикай рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов

	$C_{\max}$ ↓ 37% $C_{24}$ ↓ 39%	после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме с пищей, препарат Тивикай можно принимать одновременно с препаратами кальция.
Препараты железа	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54% $C_{\max}$ ↓ 57% $C_{24}$ ↓ 56%	Препарат Тивикай рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме с пищей, препарат Тивикай можно принимать одновременно с препаратами железа.
Метформин	Метформин ↑ При совместном применении с долутеграви́ром 50 мг 1 раз/сутки: Метформин AUC ↑ 79% $C_{\max}$ ↑ 66%  При совместном применении с долутеграви́ром 50 мг 2 раза/сутки: Метформин AUC ↑ 145% $C_{\max}$ ↑ 111%	Одновременное применение препарата Тивикай повышает концентрации метформина в плазме крови. Следует рассмотреть возможность корректировки дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения долутеграви́ра с метформи́ном, для поддержания контроля гликемии.
Рифампицин	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54% $C_{\max}$ ↓ 43% $C_{\tau}$ ↓ 72%	Рифампицин снижает концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. При одновременном применении с рифампици́ном рекомендуемая доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки. По мере возможности у пациентов с устойчивостью к ИНИ следует применять альтернативные рифампици́ну препараты.
Пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол (EE) и норэргестромин (NGMN))	Эффект долутеграви́ра: EE ↔ AUC ↑ 3% $C_{\max}$ ↓ 1% $C_{\tau}$ ↑ 2% Эффект долутеграви́ра: NGMN ↔ AUC ↓ 2% $C_{\max}$ ↓ 11% $C_{\tau}$ ↓ 7%	Долутеграви́р не изменяет концентрации этинилэстрадиола и норэргестромина в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Тивикай.
Метадон	Эффект долутеграви́ра:	Долутеграви́р не изменяет концентрации метадона в плазме крови в клинически



	Метадон ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>τ</sub> ↓ 1%	значимой степени. Не требуется коррекции дозы метадона при одновременном применении с препаратом Тивикай.
Даклатасвир	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не влияет на концентрацию долутеграви́ра в плазме крови в клинически значимой степени. Долутеграви́р не влияет на концентрацию даклатасви́ра в плазме крови. Не требуется корректировки дозы.

Сокращения:

↑ = повышение;

↓ = снижение;

↔ = отсутствие значимых изменений;

AUC = площадь под кривой зависимости "концентрация-время";

C<sub>max</sub> = наблюдаемая максимальная концентрация,

C<sub>τ</sub> = концентрация в конце интервала между приемами лекарственного препарата

Несовместимость

Не выявлено.

**Особые указания**

Реакции гиперчувствительности

При применении ингибиторов интегразы, включая препарат Тивикай, были отмечены реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, нарушением системных показателей и, иногда, нарушением функции органов, в том числе поражением печени. При возникновении признаков или симптомов реакций гиперчувствительности (включая, но не ограничиваясь, сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающаяся повышением температуры тела, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, поражения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилию, ангионевротический отек) необходимо немедленно прекратить прием препарата Тивикай и других подозреваемых лекарственных препаратов, которые могли бы вызвать подобные реакции. Необходимо контролировать клиническое состояние, в том числе показатели печеночных трансаминаз, и провести соответствующую терапию. Промедление в прекращении лечения препаратом Тивикай либо другими подозреваемыми лекарственными препаратами после развития гиперчувствительности может привести к развитию угрожающей жизни реакции.

Синдром восстановления иммунитета

На момент начала антиретровирусной терапии (АРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомной оппортунистической инфекции или ее остаточных явлений, что может стать причиной серьезного ухудшения состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции возникают в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами таких реакций являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Любые симптомы воспаления необходимо немедленно выявлять и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса (диффузный токсический зоб), полимиозит и синдром Гийена-Барре) также были описаны на фоне восстановления иммунитета, однако время их появления варьировало в более широких пределах, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

В начале терапии препаратом Тивикай у некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С наблюдалось повышение активности ферментов печени, отражающие синдром

восстановления иммунитета. Рекомендуется контролировать активность ферментов печени у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и/или С. Особый контроль необходим в начале лечения препаратом Тивикай или при продолжении эффективной терапии гепатита В (согласно действующим руководствам) у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В (см. раздел *Побочные действия*).

#### Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Тивикай или другую антиретровирусную терапию, могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под строгим наблюдением врача с опытом лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

#### Передача инфекции

Пациентов следует уведомить о том, что лечение антиретровирусными препаратами, в том числе, препаратом Тивикай, не предотвращает риск передачи ВИЧ другим людям при половых контактах или через кровь. Поэтому необходимо продолжать соблюдать соответствующие меры предосторожности.

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить экспозицию препарата Тивикай, либо лекарственными препаратами, экспозиция которых может измениться под действием препарата Тивикай (см. разделы *Противопоказания* и *Лекарственные взаимодействия*).

Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг два раза в сутки при одновременном применении с этравирином (без усиления ингибиторами протеазы) эфавирензом, невирапином, типранавиром/ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенбарбиталом и зверобоем (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Препарат Тивикай не следует применять вместе с антацидами, содержащими поливалентные катионы. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения данных препаратов (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после приема кальций- или железосодержащих пищевых добавок, или, в качестве альтернативного варианта, принимать с пищей (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

Препарат Тивикай повышает концентрации метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения долутегавира с метформином, для поддержания контроля гликемии (см. раздел *Лекарственные взаимодействия*).

#### ***Применение в период беременности и лактации***

##### *Фертильность*

Отсутствуют данные по влиянию препарата Тивикай на фертильность мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие влияния долутегавира на способность к зачатию самцов или самок (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*).

##### *Беременность*

Отвечающие требованиям и хорошо контролируемые исследования препарата Тивикай с участием беременных женщин не проводили. Влияние препарата Тивикай на беременность у женщин неизвестно. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных было показано, что долутегавир проникает через плаценту. Препарат Тивикай можно применять во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода (см. раздел *Доклинические данные по безопасности*).

### *Лактация*

По мнению экспертов в области здравоохранения ВИЧ-инфицированным женщинам следует, по возможности, отказаться от кормления грудью во избежание передачи ВИЧ ребенку. В случае, если искусственное вскармливание невозможно, следует придерживаться местных официальных руководящих принципов по кормлению грудью и терапии при рассмотрении вопроса о кормлении грудью во время антиретровирусной терапии.

На основании данных, полученных у животных, ожидается, что долутегравир будет выделяться в грудное молоко у человека, хотя в исследованиях с участием человека это не было подтверждено.

### ***Влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами***

Исследований влияния препарата Тивикай на способность к управлению транспортными средствами или работе с механизмами не проводили. При оценке способности пациента к управлению транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать его общее состояние, а также профиль нежелательных явлений препарата Тивикай.

### **Передозировка**

#### *Симптомы и признаки*

В настоящее время данные о передозировке препарата Тивикай ограничены.

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

#### *Лечение*

Дальнейшее ведение должно осуществляться в соответствии с клиническими показаниями или соответствовать рекомендациям национальных токсикологических центров, при их наличии.

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

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, № 30

По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в непрозрачном флаконе из полиэтилена высокой плотности белого цвета, укупоренном (или закрытом) полипропиленовой навинчивающейся крышкой с полиэтиленовой термозапечатаваемой пленкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной. Не все формы выпуска доступны в каждой стране.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

24 месяца

Дата истечения срока годности указана на упаковке.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения**

GlaxoSmithKline Export Limited  
980 Great West Road, Brentford,  
Middlesex, TW8 9GS  
UK

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед  
980 Грейт Вест Род, Брентфорд,  
Мидлсекс, TW8 9GS  
Великобритания

**Производитель**

*Производитель*

Glaxo Operation UK Limited\*  
Priory Street, Ware  
Hertfordshire SG12 0DJ  
UK

Глаксо Оперейшн ЮК Лимитед\*  
Ул. Приори, Вэр,  
Хартфордшир, SG12 0DJ  
Великобритания

*Упаковщик*

GlaxoWellcome S.A.\*  
Avenida de Extremadura, 3  
09400 Aranda De Duero Burgos,  
Spain

Глаксо Вэлком С.А.\*  
Авенида дэ Экстремадура 3,  
09400 Аранда дэ Дуэро Бургос,  
Испания

\* Член группы компаний ГСК.

Торговые марки принадлежат или используются по лицензии группой компаний ViiV Healthcare.

©2018 группа компаний ViiV Healthcare или их лицензиар. Все права защищены.

**Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан:**

ООО «NOVOTEK»

100084, г. Ташкент, ул. Ниязбек йули, 2.

Городской телефон: +99871 1206035

Мобильный телефон: +99899 8955556, +99890 3280128

Факс: +99871 1207306

Электронная почта: [ved@novotek.uz](mailto:ved@novotek.uz), [oaх70065@gsk.com](mailto:oaх70065@gsk.com)