СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
от «10» 02.2020г № 129

НД РБ

9028 - 2015

# ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

# ТИВИКАЙ

**Торговое наименование лекарственного средства:** Тивикай.

**Международное непатентованное наименование:** долутегравир / dolutegravir.

**Химическое название:** натрий (4*R*,12a*S*)-9-{[(2,4-дифторфенил)метил]карбамоил}-4-метил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагидро-2*H*-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-*b*][1,3]оксазин-7-олат.

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

**Состав лекарственного средства**

*Действующее вещество:* долутегравир натрия – 52,6 мг (в пересчете на долутегравир –50,0 мг).

*Вспомогательные вещества:* маннит, целлюлоза микрокристаллическая, повидон K29/32, натрия крахмалгликолят, натрия стеарилфумарат, Опадрай II желтый 85F92461 (поливиниловый спирт частично гидролизованный, титана диоксид, макрогол/полиэтиленгликоль, тальк, железа оксид желтый).

**Описание**

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

**Фармакотерапевтическая группа:** противовирусные средства для системного применения, прочие антивирусные средства.

**Код АТХ:** J05AX12.

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

Механизм действия

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

Фармакодинамические эффекты

*Противовирусная активность в клеточной культуре*

Показатель IC50 (концентрация, ингибирующая репликацию на 50 %) долутегравира применительно к различным лабораторным штаммам с использованием мононуклеарных клеток периферической крови (МКПК) составил 0,5 нмоль, а при использовании клеток MT-4 он находился в пределах 0,7-2 нмоль. Схожие показатели IC50 были получены применительно к клиническим изолятам без существенных различий между подтипами; применительно к панели из 24 ВИЧ-1 изолятов клад A, B, C, D, E, F, G и группы O среднее значение IC50 составило 0,2 нмоль (диапазон 0,02-2,14). Для 3 изолятов ВИЧ-2 среднее значение IC50 составило 0,18 нмоль (диапазон от 0,09 до 0,61).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ

9028 - 2015

*Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами*
Антагонистические эффекты ***in vitro*** не отмечались при применении долутегравира и других тестированных антиретровирусных препаратов, таких как ставудин, абакавир, эфавиренз, невирапин, лопинавир, ампренавир, энфувиртид, маравирок и ралтегравир. Кроме этого, адефовир не проявлял антагонизма к долутегравиру, а рибавирин не влиял на эффективность долутегравира.

*Влияние сыворотки крови человека*
В присутствии 100% сыворотки крови человека было продемонстрировано среднее обусловленное белком 75-кратное изменение, и откорректированное по связыванию с белком значение IC90 (концентрация, ингибирующая репликацию на 90%) составило 0,064 мкг/мл.

Резистентность

*Резистентность in vitro*

Серийный пассаж применяется для изучения развития резистентности ***in vitro.*** В течение 112-дневного пассажа лабораторного штамма ВИЧ-1 IIIB мутации появлялись медленно с заменами в позициях S153Y и S153F, что в результате привело к максимальному 4-кратному изменению чувствительности (диапазон 2-4). Селекции мутаций не было у пациентов, получавших долутегравир в ходе клинических исследований. С использованием штамма NL432 были получены мутации E92Q (КИ [кратность изменения] 3) и G193E (также КИ 3). Мутация E92Q была получена у пациентов с уже существовавшей резистентностью к ралтегравиру, которые затем получали долутегравир (данная мутация указана как вторичная мутация применительно к долутегравиру).
В дальнейших экспериментах с селекцией с использованием клинических изолятов подтипа B мутация R263K наблюдалась во всех пяти изолятах (начиная с 20-ой недели). В изолятах подтипов C (n = 2) и A/G (n = 2) замена интегразы R263K была получена в одном изоляте, а G118R – в двух изолятах. Мутация R263K отмечалась у двух ранее получавших АРТ (антиретровирусная терапия) и не получавших ИИ (ингибиторы интегразы) пациентов с подтипами B и C в рамках клинической программы без какого-либо влияния на чувствительность долутегравира ***in vitro.*** Мутация G118R снижает восприимчивость к долутегравиру в сайт-направленных мутантах (КИ 10), но у пациентов, получающих долутегравир в рамках программы Фазы III, она не была выявлена.
Первичные мутации применительно к ралтегравиру / элвитегравиру (Q148H/R/K, N155H, Y143R/H/C, E92Q и T66I) как одиночные мутации не влияют *in vitro* на чувствительность долутегравира. Добавление мутаций, указанных в качестве вторичных и связанных с применением ингибиторов интегразы (ралтегравир / элвитегравир), к данным первичным мутациям в экспериментах с сайт-направленными мутантами, не влияет на чувствительность долутегравира (КИ <2 в сравнении с вирусом дикого типа), за исключением случая с мутациями Q148, в котором КИ составляет 5-10 или выше при комбинациях определенных вторичных мутаций. Влияние мутаций Q148 (H/R/K) было проверено в экспериментах с пассажем с сайт-направленными мутантами. В серийном пассаже с использованием штамма NL432, начиная с сайт-направленных мутантов, содержащих мутации N155H или E92Q, дальнейшая селекция резистентности не отмечалась (КИ около 1, без изменений). В отличие от этого, начиная с мутантов, содержащих мутацию Q148H (КИ 1), отмечался ряд вторичных мутаций с последующим увеличением КИ до показателей >10.
Значимое с клинической точки зрения фенотипическое пороговое значение (КИ в сравнении с вирусом дикого типа) не было определено; лучшим прогностическим фактором была генотипическая резистентность.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НАРЗ
9028 - 2015

Семьсот пять резистентных к ралтегравиру изолятов от принимающих ралтегравир пациентов были проанализированы на предмет чувствительности к долутегравиру. Долутегравир проявил КИ ≤ 10 в отношении 94 % клинических изолятов из 705.

*Резистентность in vivo*

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

У пациентов с предшествующей неэффективной терапией, не получавших ранее терапии ингибиторами интегразы (исследование SAILING), замены ингибиторов интегразы имели место у 4 пациентов из 354, получавших долутегравир (последующее наблюдение в течение 48 недель), который применялся в комбинации с назначенным исследователем режимом фоновой терапии (РФТ). Из 4 пациентов у 2 наблюдалась уникальная замена R263K в гене интегразы с максимальным КИ 1.93, у 1 пациента наблюдалась полиморфная замена V151V/I интегразы с максимальным КИ 0.92, еще у 1 пациента мутации интегразы имели место изначально, в связи с чем предполагается, что он ранее получал ингибиторы интегразы или был инфицирован устойчивым к ингибиторам интегразы вирусом. Мутация R263K была также получена *in vitro* (см. выше).

При наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы (исследование VIKING-3) следующие мутации были получены у 32 пациентов с установленной протоколом вирусологической неэффективностью (УПВН) за 24 недели и с парными генотипами (все получали долутегравир 50 мг два раза в сутки + оптимизированная фоновая терапия): L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) и E157E/Q (n = 1). Возникающая во время лечения резистентность к ингибиторам интегразы, как правило, имела место у пациентов с мутацией Q148 на исходном уровне или в анамнезе. Еще у пяти испытуемых УПВН была отмечена на отрезке времени между 24-ой и 48-ой неделями, при этом у 2 испытуемых из этих 5 имели место мутации, возникшие во время лечения. Наблюдавшиеся связанные с лечением мутации или сочетания мутаций были следующие: L74I (n = 1), N155H (n = 2).

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

Влияние на показатели электрокардиограммы

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

Клиническая эффективность и безопасность

*Ранее не леченные пациенты*

Оценка эффективности применения долутегравира у ВИЧ-инфицированных «наивных» испытуемых основана на анализе данных за 96 недель, полученных в ходе двух рандомизированных международных двойных слепых исследований с активным контролем SPRING-2 (ING113086) и SINGLE (ING114467). Эта оценка была подтверждена данными за 96 недель, полученными в ходе открытого рандомизированного исследования с

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС

9028 - 2015

активным контролем без контроля плацебо FLAMINGO (ING114915), а также дополнительными данными из открытой фазы исследования SINGLE продолжительностью до 144 недель. Эффективность долутегравира в комбинации с ламивудином у взрослых пациентов подтверждается данными первичных конечных точек на 48 неделе в двух идентичных 148-недельных рандомизированных многоцентровых двойных слепых исследованиях не меньшей эффективности GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543).

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

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

Первичная конечная точка и другие исходы в отметке времени 48-я неделя (включая исходы по ключевым исходным ковариатам) по материалам исследований SPRING-2 и SINGLE представлены в Таблице 1.

**Таблица 1 Ответ в исследованиях SPRING-2 и SINGLE в отметке времени 48-я неделя (алгоритм моментального снимка , <50 копий /мл)**

| | SPRING-2 | | SINGLE | |
|---|---|---|---|---|
| | **Долутегравир 50 мг один раз в сутки + 2 НИОТ N = 411** | **RAL 400 мг Два раза в сутки + 2 НИОТ N = 411** | **Долутегравир 50 мг + ABC/3TC Один раз в сутки N = 414** | **EFV/TDF/FTC Один раз в сутки N = 419 .** |
| **РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл** | 88% | 85% | 88% | 81% |
| **Расхождение в зависимости от вида терапии *** | 2,5% (95% ДИ: -2,2%, 7,1%) | | 7,4% (95% ДИ: 2,5%, 12,3%) | |
| **Отсутствие вирусологического отклика †** | 5% | 8% | 5% | 6% |
| **РНК ВИЧ-1 <50 копий /мл по исходным ковариатам** | | | | |
| **Вирусная нагрузка на исходном уровне (копий/мл)** | | | | |
| ≤ 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%) |
| **CD4+ (клеток/ мм$^3$) на исходном уровне** | | | | |
| < 200 | 43 / 55 (78%) | 34 / 50 (68%) | 45 / 57 (79%) | 48 / 62 (77%) |
| От 200 до <350 | 128 / 144 (89%) | 118 / 139 (85%) | 143 / 163 (88%) | 126 / 159 (79%) |
| ≥ 350 | 190 / 212 (90%) | 199 / 222 (90%) | 176 / 194 (91%) | 164 / 198 (83%) |
| **НИОТ основа** | | | | |
| ABC/3TC | 145 / 169 (86%) | 142 / 164 (87%) | Н/П | Н/П |
| TDF/FTC | 216 / 242 (89%) | 209 / 247 (85%) | Н/П | Н/П |
| **Пол участников исследования** | | | | |
| Мужской | 308 / 348 (89%) | 305 / 355 (86%) | 307 / 347 (88%) | 291 / 356 (82%) |
| Женский | 53 / 63 (84%) | 46 / 56 (82%) | 57 / 67 (85%) | 47 / 63 (75%) |
| **Расовая принадлежность** | | | | |
| Европеоидная раса | 306 / 346 (88%) | 301 / 352 (86%) | 255 / 284 (90%) | 238 /285 (84%) |
| Афро-американцы/Другие | 55 / 65 (85%) | 50 / 59 (85%) | 109 / 130 (84%) | 99 / 133 (74%) |
| **Возраст (лет)** | | | | |
| < 50 | 324/370 (88%) | 312/365 (85%) | 319/361 (88%) | 302/375 (81%) |

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ

9028 - 2015

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| ≥ 50 | 37/41 (90%) | 39/46 (85%) | 45/53 (85%) | 36/44 (82%) |
| Медиана изменения CD4 от исходного уровня | 230 | 230 | 246‡ | 187‡ |

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

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

В отметке времени Неделя 48 долутегравир продемонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с ралтегравиром в исследовании SPRING-2, а в исследовании SINGLE терапия долутегравир + ABC/3TC показала лучшие результаты в сравнении с терапией эфавиренз/TDF/FTC ($p = 0,003$), смотрите Таблицу 1 выше. В исследовании SINGLE медиана времени до наступления вирусной супрессии была короче у пациентов, получавших долутегравир (28 дней в сравнении с 84 днями ($p < 0,0001$).
В отметке времени Неделя 96 результаты были сопоставимыми с данными, полученными в отметке времени Неделя 48. В исследовании SPRING-2 долутегравир по-прежнему демонстрировал не меньшую эффективность в сравнении с ралтегравиром (вирусная супрессия у 81% пациентов в сравнении с 76% пациентов), при медиане изменения числа CD4: 276 клеток/мм$^3$ в сравнении с 264 клеток/мм$^3$, соответственно. В исследовании SINGLE терапия долутегравир + ABC/3TC по-прежнему демонстрировала лучшие результаты в сравнении с терапией EFV/TDF/FTC (вирусная супрессия у 80% пациентов в сравнении с 72% пациентов, расхождение в зависимости от вида терапии 8,0% (2,3, 13,8), $p = 0,006$, при медиане изменения числа CD4: 325 клеток/мм$^3$ в сравнении с 281 клеток/мм$^3$, соответственно. В отметке времени неделя 144 в открытой фазе исследования SINGLE сохранялась вирусная супрессия, при этом результаты в группе долутегравир + ABC/3TC (71%) были лучше, по сравнению с группой терапии EFV/TDF/FTC (63%), показатель разницы в методах лечения составил 8,3% (2.0, 14.6).
В исследовании FLAMINGO (ING114915), открытом рандомизированном исследовании с активным контролем, 484 взрослых испытуемых, инфицированных ВИЧ-1, не проходивших ранее антиретровирусной терапии, получали либо долутегравир 50 мг один раз в сутки ($n = 242$) либо дарунавир/ритонавир (DRV/r) 800 мг/100 мг один раз в сутки ($n = 242$), оба препарата принимались совместно с ABC/3TC или TDF/FTC. Исходно медиана возраста участников составляла 34 года, 15% пациентов были женского пола, 28% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе, у 10% участников было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С и у 3% участников исследования отмечено наличие CDC класса С, указанные характеристики в группах терапии были схожими. Вирусная супрессия (РНК ВИЧ-1 <50 копий /мл) в группе долутегравира (90%) была лучше в сравнении с группой DRV/r (83%) в отметке времени 48-я неделя. Откорректированное пропорциональное различие и 95% ДИ составили 7,1% (0,9, 13,2), $p = 0,025$. В отметке времени неделя 96 вирусная супрессия в группе долутегравира (80%) превышала таковую в группе DRV/r (68%) (скорректированный показатель разницы в методах лечения [DGT-(DRV+RTV)] составил 12.4%; 95% доверительный интервал: [4.7,20.2])

В исследованиях GEMINI-1 (204861) и GEMINI-2 (205543), двух идентичных 148-недельных, рандомизированных, двойных слепых исследованиях, 1433 взрослых пациента, инфицированных ВИЧ-1 и ранее не получавших АРВТ, были рандомизированы и получали двухкомпонентную схему лечения – долутегравир 50 мг плюс ламивудин 300 мг один раз в сутки, либо трехкомпонентную схему лечения – долутегравир 50 мг один раз в

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ
9028 - 2015

сутки с комбинацией фиксированных доз TDF/FTC. Пациенты включались в исследование со скрининговыми значениями РНК ВИЧ-1 в плазме крови от 1000 до 500000 копий/мл. Исходно, в объединенном анализе всех пациентов, средний возраст пациентов составил 33 года, 15 % были женщины, 32 % относились к не-европеоидным расам, у 6% была сопутствующая инфекция вируса гепатита С и у 9% была КЗЦ 3 стадии. Примерно у трети всех пациентов был обнаружен подтип ВИЧ, отличный от подтипа Б; эти характеристики были сходны между группами лечения. Супрессия виремии (РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл) в группе долутегравир плюс ламивудин была не менее эффективной, чем в группе долутегравир плюс комбинация TDF/FTC в течение 48 недель, как показано в таблице ниже. Результаты объединенного анализа соответствовали результатам отдельных исследований, для которых была достигнута первичная конечная точка (разность долей < 50 копий/мл РНК ВИЧ-1 в плазме крови на 48 неделе на основе алгоритма моментального снимка для долутегравира плюс ламивудин по сравнению с долутегравиром плюс комбинация фиксированных доз TDF/FTC). Скорректированная разница составила -2,6 % (95 % ДИ: -6,7; 1,5) для GEMINI-1 и -0,7 % (95 % ДИ: -4,3; 2,9) для GEMINI-2 с заданным пределом не меньшей эффективности 10 %.

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

| | **DTG + 3TC (N=716) n/N (%)** | **DTG + TDF/FTC (N=717) n/N (%)** |
|---|---|---|
| Все пациенты | 655/716 (91) | 669/717 (93) |
| | скорректированная разница -1,7% (95% ДИ: -4,4, 1,1)[a] | |
| По исходному уровню РНК ВИЧ-1 | | |
| ≤100000 копий/мл | 526/576 (91) | 531/564 (94) |
| >100000 копий/мл | 129/140 (92) | 138/150 (92) |
| По уровню CD4+ | | |
| ≤200 кл/мм3 | 50/63 (79) | 51/55 (93) |
| >200 кл/мм3 | 605/653 (93) | 618/662 (93) |
| По подтипу ВИЧ-1 | | |
| B | 424/467 (91) | 452/488 (93) |
| Не-B | 231/249 (93) | 217/229 (95) |
| | | |
| Быстрое повышение уровня в срок до 48 недель [b] | 6 (<1) | 4 (<1) |
| | | |
| Среднее изменение количества CD4 по сравнению с исходным на 48 неделе, кл/мм3 | 224 | 217 |

[a] с поправкой на исходные факторы стратификации: Количество РНК ВИЧ-1 в плазме (≤100000 копий/мл и >100000 копий/мл) и CD4+ клеток (≤200 клеток/мм3 и >200 клеток/мм3).
[b] Подтвержденные уровни РНК ВИЧ-1 ≥200 копий/мл после предшествующего снижения до уровня <200 копий/мл.

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

На протяжении 96 недель в исследованиях SPRING-2 и FLAMINGO и 144 недель в исследовании SINGLE не было отмечено случаев появления в ходе лечения первичной резистентности к ингибиторам интегразы или НИОТ в группах терапии долутегравиром.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

Что касается групп терапии, получавших препарат сравнения, отсутствие связанной с лечением резистентности было также отмечено у пациентов, получавших дарунавир/r, в исследовании FLAMINGO. В исследовании SPRING-2 терапия оказалась неэффективной для четырех пациентов в группе RAL с мутациями применительно к НИОТ и для одного пациента – с резистентностью к ралтегравиру; в исследовании SINGLE терапия оказалась неэффективной для шестерых участников в группе EFV/TDF/FTC с мутациями, связанными с резистентностью к ННИОТ (ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), также у одного испытуемого появилась мутация применительно к НИОТ.
В течение 48 недель в исследованиях GEMINI-1 и GEMINI-2 не наблюдалось ни одного случая возникновения резистентности к классам ингибиторов интегразы или НИОТ ни в группе DTG + 3TC, ни в группе сравнения DTG + TDF/FTC.

*Пациенты с предшествующей неэффективностью лечения, не принимавшие ингибиторы интегразы*

В международном многоцентровом двойном слепом исследовании SAILING (ING111762), 719 взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, ранее получавших антиретровирусную терапию (АРВТ), были рандомизированы для получения долутегравира 50 мг один раз в сутки или ралтегравира 400 мг два раза в сутки, в качестве режима фоновой терапии исследователи выбрали терапию с применением не более 2 веществ (включая минимум одно в полной мере активное вещество). Исходно медиана возраста участников составляла 43 года, 32% пациентов были женского пола, 50% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе, у 16% участников было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С, и у 46% участников исследования отмечено наличие CDC класса С. Исходно у всех пациентов была устойчивость минимум к двум классам АРВТ, а у 49% испытуемых – устойчивость минимум к трем классам АРВТ.
Исходы в отметке времени Неделя 48 (включая исходы по ключевым исходным ковариатам) по материалам исследования SAILING представлены в Таблице 2.

**Таблица 2 Ответ в исследовании SAILING в отметке времени Неделя 48 (алгоритм моментального снимка, <50 копий /мл)**

| | **Долутегравир 50 мг один раз в сутки, N=354§** | **RAL 400 мг два раза в сутки + РФТ, N=361§** |
|---|---|---|
| **РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл** | 71% | 64% |
| Откорректированное расхождение в зависимости от вида терапии ‡ | 7,4% (95% ДИ: 0,7%, 14,2%) | |
| **Отсутствие вирусологического отклика** | 20% | 28% |
| **РНК ВИЧ-1 <50 копий /мл по исходным ковариатам** | | |
| **Вирусная нагрузка на исходном уровне (копий/мл)** | | |
| ≤ 50000 копий/мл | 186 / 249 (75%) | 180 / 254 (71%) |
| > 50000 копий/мл | 65 / 105 (62%) | 50 / 107 (47%) |
| **CD4+ (клеток/ мм3) на исходном уровне** | | |
| < 50 | 33 / 62 (53%) | 30 / 59 (51%) |
| От 50 до < 200 | 77 / 111 (69%) | 76 / 125 (61%) |
| От 200 до < 350 | 64 / 82 (78%) | 53 / 79 (67%) |
| ≥ 350 | 77 / 99 (78%) | 71 / 98 (72%) |
| **Режим фоновой терапии** | | |
| Генотипический индекс чувствительности *< 2 | 155 / 216 (72%) | 129 / 192 (67%) |

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ
9028 - 2015

| | | |
|---|---|---|
| Генотипический индекс чувствительности *= 2 | 96 / 138 (70%) | 101 / 169 (60%) |
| **Применение DRV (дарунавир) в режиме фоновой терапии** | | |
| DRV не применяется | 143 / 214 (67%) | 126 / 209 (60%) |
| Применение DRV с первичными мутациями применительно к ИП | 58 / 68 (85%) | 50 / 75 (67%) |
| Применение DRV без первичных мутаций применительно к ИП | 50 / 72 (69%) | 54 / 77 (70%) |
| **Пол участников исследования** | | |
| Мужской | 172 / 247 (70%) | 156 / 238 (66%) |
| Женский | 79 / 107 (74%) | 74 / 123 (60%) |
| **Расовая принадлежность** | | |
| Европеоидная раса | 133 / 178 (75%) | 125 / 175 (71%) |
| Афро-американцы/Другие | 118 / 175 (67%) | 105 / 185 (57%) |
| **Возраст (лет)** | | |
| < 50 | 196 / 269 (73%) | 172 / 277 (62%) |
| ≥ 50 | 55 / 85 (65%) | 58 / 84 (69%) |
| **Подтип ВИЧ** | | |
| Клада B | 173 / 241 (72%) | 159 / 246 (65%) |
| Клада C | 34 / 55 (62%) | 29 / 48 (60%) |
| Другие† | 43 / 57 (75%) | 42 / 67 (63%) |
| Среднее увеличение числа CD4+ T клеток (клетки/мм3) | 162 | 153 |

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

В исследовании SAILING показатель вирусной супрессии (РНК ВИЧ-1 < 50 копий /мл) в группе, получавшей препарат Тивикай (71%), был статистически выше, чем в группе, получавшей ралтегравир (64%), в отметке времени Неделя 48 (p = 0,03).
В группе, получавшей препарат Тивикай, для меньшего числа испытуемых терапия была неэффективной при наличии связанной с лечением резистентности к ингибиторам интегразы (4/354, 1%), в сравнении с группой, получавшей ралтегравир (17/361, 5%) (p = 0,003) (более подробно смотрите выше раздел «Резистентность *in vivo*»).

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

В многоцентровом открытом несравнительном исследовании VIKING-3 (ING112574) взрослые участники, инфицированные ВИЧ-1, которые ранее получали АРВТ и у которых отмечалась вирусологическая неэффективность лечения и резистентность к ралтегравиру и/или элвитегравиру на момент проведения исследования или в анамнезе, получали препарат Тивикай 50 мг два раза в сутки, при этом в течение 7 дней применялся режим текущей неэффективной фоновой терапии, с последующей, начиная с Дня 8, оптимизацией фоновой АРВТ. В исследование было включено 183 пациента: 133 участника с резистентностью к ИИ (ингибиторам интегразы) на этапе скрининга и 50 участников – только с информацией о резистентности в анамнезе (не на этапе скрининга). Применение ралтегравира/элвитегравира было частью режима текущей неэффективной терапии у 98/183 пациентов (частью предшествующей неэффективной терапии у других пациентов). Исходно медиана возраста участников составила 48 лет, 23% испытуемых были женского

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

HQ PS
9028 - 2015

пола, 29% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе и у 20% участников исследования было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С. Исходно медиана CD4+ составила 140 клеток/мм$^3$, медиана продолжительности предшествующей АРВТ равнялась 14 годам, у 56% участников исследования было отмечено наличие CDC класса С. У испытуемых отмечалась множественная резистентность к разным классам АРВТ на исходном уровне: у 79% пациентов –резистентность к ≥ 2 НИОТ, у 75% пациентов – резистентность к ≥ 1 ННИОТ и у 71% пациентов отмечалось ≥ 2 мутаций применительно к ИП (ингибиторам протеазы); у 62% пациентов был обнаружен вирус, отличный от R5.
Среднее изменение показателей РНК ВИЧ в сравнении с исходным уровнем в отметке времени День 8 (первичная конечная точка) составило -1,4 $\log_{10}$ копий/мл (95% ДИ -1,3 – -1,5 $\log_{10}$, $p < 0,001$). Ответ был связан с типом мутации применительно к ИИ на исходном уровне, как показано в Таблице 3.

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

| **Исходные параметры** | **Долутегравир (DTG) 50 мг два раза в сутки N=88*** | | |
|---|---|---|---|
| | n | Среднее (стандартное отклонение) содержание РНК ВИЧ-1 в плазме $\log_{10}$ копий/мл | Медиана |
| Группа пациентов с полученной мутацией применительно к ИИ на исходном уровне с продолжающейся терапией RAL/EVG (ралтегравир / элвитегравир) | | | |
| Первичная мутация отличная от Q148H/K/R[a] | 48 | - 1,59 (0,47) | - 1,64 |
| Q148+1 вторичная мутация [b] | 26 | - 1,14 (0,61) | - 1,08 |
| Q148+ ≥ 2 вторичные мутации [b] | 14 | - 0,75 (0,84) | - 0,45 |

* Из 98 участников исследования, получавших RAL/EVG в составе режима текущей неэффективной терапии, у 88 человек отмечены поддающиеся обнаружению первичные мутации применительно к ИИ на исходном уровне, а также в отметке времени День 8 определено содержание РНК ВИЧ-1 в плазме в качестве исхода для проведения оценки.
a Включая первичные мутации применительно к резистентности к ИИ: N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q
b Вторичные мутации от G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.

У пациентов, у которых не были выявлены поддающиеся обнаружению первичные мутации на исходном уровне (N=60) (то есть применение RAL/EVG не было частью текущей неэффективной терапии) отмечено 1,63 $\log_{10}$ снижение вирусной нагрузки в отметке День 8.
По окончании фазы функциональной монотерапии фоновая терапия была оптимизирована у тех участников исследования, у которых это было возможно. Общая частота ответа, зафиксированная на протяжении 24 недель терапии, 69% (126/183), в целом оставалась устойчивой и в течение 48 недель, при том, что у 116/183 (63%) пациентов отмечался уровень РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (ITT-E, алгоритм моментального снимка). После исключения пациентов, которые прекратили терапию, поскольку она была неэффективной, а также тех участников исследования, которые допустили значительные отклонения от

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦ РБ
9028 - 2015

протокола (прием неточной дозы долутегравира, одновременное применение запрещённых препаратов), вошедших в «Популяцию вирусологического исхода (ВИ)», соответствующие показатели частоты отклика составили 75% (120/161, Неделя 24) и 69% (111/160, Неделя 48).

Показатель частоты ответа был ниже в случае наличия мутации Q148 исходно и в особенности при наличии ≥ 2 вторичных мутаций, смотрите Таблицу 4. Общий индекс чувствительности (ОИЧ) при оптимизированном режиме фоновой терапии (ОРФТ) не был связан с ответом на лечение ни в отметке Неделя 24, ни в отметке Неделя 48.

**Таблица 4 Ответ с учетом резистентности на исходном уровне, исследование VIKING-3. Популяция ВИ (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл, алгоритм моментального снимка)**

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

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

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

В двойном слепом исследовании с контролем плацебо VIKING-4 (ING116529) 30 взрослых участников, инфицированных ВИЧ-1, с первичной генотипической резистентностью к ИИ, выявленной на этапе скрининга, которым ранее проводилась АРВТ, были рандомизированы для приема долутегравира 50 мг два раза в сутки или плацебо при текущем режиме неэффективной терапии в течение 7 дней, за которыми следовала немаскированная фаза, в течение которой все участники получали долутегравир. На исходном уровне медиана возраста участников составила 49 лет, 20% испытуемых были женщины, 58% испытуемых не принадлежали к европеоидной расе и у 23% участников исследования было зафиксировано коинфицирование гепатитом В и/или С. Исходно медиана CD4+ составила 160 клеток/мм$^3$, медиана продолжительности предшествующей АРВТ равнялась 13 годам, у 63% участников исследования было отмечено наличие CDC класса С. У пациентов отмечалась множественная резистентность к разным классам АРВТ на исходном уровне: у 80 % пациентов – резистентность к ≥ 2 НИОТ, у 73% пациентов – резистентность к ≥ 1 ННИОТ и у 67% пациентов отмечалось ≥ 2 мутаций применительно к ИП (ингибиторам протеазы); у 83% пациентов был обнаружен вирус, отличный от R5. У 16 из 30 пациентов

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

(53%) исходно имелся вирус Q148. Первичная конечная точка в отметке времени День 8 свидетельствовала, что применение долутегравира 50 мг два раза в сутки было более эффективным в сравнении с плацебо; откорректированный показатель среднего расхождения в зависимости от вида терапии в отношении изменения содержания РНК ВИЧ-1 в плазме в сравнении с исходным уровнем составил -1,2 $\log_{10}$ копий/мл (95% ДИ -1,5 - -0,8 $\log_{10}$ копий/мл, $p < 0,001$). Ответы в отметке День 8 в исследовании с контролем плацебо полностью соответствовали результатам, полученным в исследовании VIKING-3 (без контроля плацебо), включая данные по категориям резистентности к ингибиторам интегразы на исходном уровне. На неделе 48 у 12 из 30 (40%) пациентов наблюдался уровень РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл (ITT-E, алгоритм моментального снимка).
В объединенном анализе результатов исследований VIKING-3 и VIKING-4 (n = 186, популяция ВИ) соотношение пациентов с РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл на неделе 48 составило 123/186 (66%). РНК ВИЧ-1 <50 копий/мл наблюдалось у 96/126 (76%) пациентов с отсутствием мутации Q148, 22/41 (54%) – у пациентов с мутацией Q148 + 1 вторичной мутацией и 5/19 (26%) – у пациентов с мутацией Q148 + ≥2 вторичными мутациями.

Пациенты детского возраста

В многоцентровом открытом исследовании Фазы I/II продолжительностью 48 недель (P1093/ING112578) будет проводиться изучение фармакокинетических параметров, безопасности, переносимости и эффективности препарата Тивикай в режимах комбинированной терапии у подростков, инфицированных ВИЧ-1.
В отметке времени Неделя 24 16 подростков из 23 (70%) (12 - <18 лет), получавшие терапию препаратом Тивикай один раз в сутки (35 мг n=4, 50 мг n=19) плюс ОРФТ, достигли вирусной нагрузки < 50 копий/мл.
У четырех участников исследования отмечена вирусологическая неэффективность, ни у одного из указанных пациентов не было резистентности к ИИ ко времени установления вирусологической неэффективности.
Европейское агентство по контролю за оборотом лекарственных средств отсрочило обязательство предоставлять результаты исследований применения препарата Тивикай у педиатрических пациентов в возрасте от 4 недель до менее 12 лет с ВИЧ инфекцией (информацию о применении у педиатрических пациентов смотрите в разделе «Способ применения и дозировка»).
Нет данных о применении долутегравира плюс ламивудин в качестве двухкомпонентной схемы лечения у детей.

**Фармакокинетика**

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

Всасывание

Долутегравир быстро абсорбируется после приема внутрь препарата в форме таблетки, медиана $T_{max}$ составляет 2–3 час.
Пища повышает степень всасывания долутегравира и снижает его скорость. Биодоступность долутегравира зависит от содержания пищи: при приеме пищи с низким,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС

9028 - 2015

умеренным и высоким содержанием жиров показатель $AUC_{(0-\infty)}$ долутегравира увеличивался на 33%, 41% и 66%, значение $C_{max}$ увеличивалось на 46%, 52% и 67%, $T_{max}$ удлинялось до 3, 4 и 5 часов по сравнению с 2 часами при приеме препарата натощак, соответственно. Указанные увеличения показателей могут иметь клиническое значение в случае наличия резистентности к определенному ингибитору интегразы. Ввиду этого ВИЧ-инфицированным пациентам с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы рекомендуется принимать препарат Тивикай с пищей (смотрите раздел «Способ применения и дозировка»).
Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутегравир в значительной степени (> 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. По материалам популяционного анализа фармакокинетики, у пациентов, инфицированных ВИЧ, кажущийся объем распределения составляет от 17 л до 20 л. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависит от концентрации долутегравира. Соотношения общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составили от 0,441 до 0,535, что указывает на минимальную связь радиоактивности с клеточными компонентами крови. Свободная фракция долутегравира в плазме крови увеличивается при низких уровнях сывороточного альбумина (< 35 г/л), что наблюдается у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести.
Долутегравир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 13 ранее не леченных пациентов, получавших по неизменяемой схеме долутегравир плюс абакавир / ламивудин, концентрация долутегравира в СМЖ составила в среднем 18 нг/мл (сопоставимо с концентрацией свободного препарата в плазме и выше IC50).
Долутегравир присутствует в мужских и женских половых органах. Показатель AUC в цервико-вагинальной жидкости, цервикальной и вагинальной тканях составил 6–10 % от аналогичного показателя в плазме крови в равновесном состоянии. Показатель AUC в семенной жидкости составил 7 %, а в тканях прямой кишки – 17 % от аналогичного показателя в плазме крови при равновесной концентрации.

Биотрансформация

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

*In vitro* долутегравир демонстрирует отсутствие прямого ингибирования либо слабое ингибирование (IC50 > 50 мкмоль) изоферментов системы цитохрома $P_{450}$ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT)1A1 или UGT2B7, либо переносчиков Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании этих данных не

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦ РБ
9028 - 2015

ожидается, что, долутегравир может повлиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами основных ферментов или переносчиков (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
*In vitro* долутегравир не являлся субстратом OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1 человека.

Выведение

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

Линейность / нелинейность

Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозировки и лекарственной формы. После приема внутрь таблетки долутегравир, как правило, проявлял нелинейную фармакокинетику, с менее чем дозозависимым повышением плазменной экспозиции с 2 до 100 мг, однако в интервале от 25 мг до 50 мг повышение экспозиции долутегравира является дозопропорциональным для лекарственной формы таблетка. При приеме 50 мг препарата два раза в сутки экспозиция на протяжении 24 часов увеличивалась примерно вдвое в сравнении с применением 50 мг один раз в сутки.

Фармакокинетические / фармакодинамические взаимодействия

В рандомизированном исследовании с целью определения оптимальной дозы у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, которые получали монотерапию долутегравиром (ING111521), отмечалось быстрое и дозозависимое противовирусное действие, среднее снижение РНК ВИЧ-1 на 11 день составило 2,5 $\log_{10}$ при приеме 50 мг долутегравира. Данный противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней после приема последней дозы в группе пациентов, принимавших 50 мг долутегравира.
Моделирование фармакокинетики/фармакодинамики с использованием объединенных данных клинических исследований у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы указывает на то, что увеличение дозы долутеравира с 50 мг 2 раза в сутки до 100 мг 2 раза в сутки может повысить эффективность долутегравира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы и ограниченными опциями лечения в связи с наличием распространенной множественной резистентности к различным классам. Предполагалось, что пропорциональное число ответов на лечение (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) на неделе 24 увеличится на 4-18% у пациентов с мутацией Q148 + ≥ 2 вторичными мутациями из G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Несмотря на то, что данные результаты не были подтверждены в клинических исследованиях, назначение данной увеличенной дозы может рассматриваться у пациентов с наличием мутации Q148 + ≥ 2 вторичных мутаций из G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, для которых ограничено количество возможных вариантов лечения в связи с наличием распространенной множественной резистентности к различным классам. Клинические данные по безопасности или эффективности приема долутегравира в дозе 100 мг 2 раза в сутки отсутствуют. Сопутствующее лечение атазанавиром значительно увеличивает экспозицию долутегравира. Атазанавир не следует применять с указанной высокой дозой долутегравира в связи с отсутствием данных по безопасности.

Особые группы пациентов

Дети

Данные фармакокинетики долутегравира у 10 ВИЧ-1-инфицированных подростков (в возрасте от 12 лет до < 18 лет), ранее получавших антиретровирусное лечение, показали, что при приеме 50 мг препарата Тивикай внутрь один раз в сутки экспозиция долутегравира

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

была сопоставима с аналогичным показателем у взрослых пациентов, которые получали 50 мг препарата Тивикай внутрь один раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

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

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс неизмененного активного вещества является второстепенным путем выведения долутегравира. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (CLcr < 30 мл/мин) и в подобранной контрольной группе здоровых добровольцев. Экспозиция долутегравира у испытуемых с почечной недостаточностью тяжелой степени снижается приблизительно на 40%. Механизм указанного снижения неизвестен. У пациентов с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется. Исследования препарата Тивикай в группе пациентов, находящихся на диализе, не проводились.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

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

Пол

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

Раса

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦ РБ
9028 - 2015

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

Коинфицирование гепатитом В или С

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

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лекарственное средство Тивикай, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг показано для лечения инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) взрослых и подростков старше 12 лет в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗИРОВКА

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

Дозирование

*Взрослые*

*Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без задокументированной или клинически подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы.*
Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг (одна таблетка) внутрь один раз в сутки.
В указанной популяции долутегравир следует принимать два раза в сутки при сопутствующем применении некоторых других препаратов (таких как эфавиренз, невирапин, типранавир / ритонавир или рифампицин). Смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами».

*Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью (задокументированной или клинически подозреваемой) к препаратам класса ингибиторов интегразы.*
Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг (одна таблетка) два раза в сутки.

При наличии задокументированной резистентности, включая Q148 + ≥ 2 вторичные мутации из G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, моделирование указывает на необходимость рассмотрения возможности увеличения дозы у пациентов с ограниченными опциями лечения (менее двух активных агентов) в связи с распространенной множественной резистентностью к различным классам (см. раздел «Фармакокинетика).
Решение о применении препарата долутегравира у таких пациентов должно приниматься с учетом лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы (смотрите раздел «Фармакологические свойства»).

*Пропущенные дозы*

В случае пропуска приема препарата Тивикай дозу следует принять по возможности в

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9028 - 2015

ближайшее время при условии, что до следующего приема осталось более 4 часов. Если до следующего приема осталось менее 4 часов, пропущенную дозу принимать не следует, применение препарата надо продолжить, придерживаясь обычного режима дозирования.

*Подростки в возрасте 12 лет и старше*

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

*Пациенты пожилого возраста*

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

*Почечная недостаточность*

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

*Печеночная недостаточность*

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

*Пациенты детского возраста*

Безопасность и эффективность препарата Тивикай, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг при применении у детей в возрасте до 12 лет или с массой тела менее 40 кг не установлены. Ограниченность имеющихся данных не позволяет рекомендовать дозу препарата Тивикай для применения у детей и подростков при наличии резистентности к ингибиторам интегразы. Имеющиеся на данный момент данные представлены в разделах «Побочное действие», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика», но дать рекомендации по дозированию не представляется возможным.

Способ применения

Внутрь.

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

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обзор профиля безопасности

Самой тяжелой неблагоприятной побочной реакцией, наблюдавшейся у отдельного пациента, была реакция гиперчувствительности с такими симптомами, как сыпь и

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 -2015

нарушения функции печени тяжелой степени (смотрите раздел «Меры предосторожности»). Наиболее распространенными неблагоприятными возникшими за время лечения побочными реакциями были тошнота (13%), диарея (18%) и головная боль (13%).

Перечень неблагоприятных побочных реакций

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

**Таблица 5. Неблагоприятные побочные реакции**

| | | |
|---|---|---|
| **Нарушения со стороны иммунной системы** | Нечасто | Гиперчувствительность (смотрите раздел «Меры предосторожности») |
| | Нечасто | Синдром восстановления иммунитета (смотрите раздел «Меры предосторожности»)** |
| **Психические нарушения** | Часто | Бессонница |
| | Часто | Необычные сновидения |
| | Часто | Депрессия |
| | Часто | Беспокойство |
| | Нечасто | Суицидальные мысли*, суицидальные попытки*<br>*в частности, у пациентов с депрессией или психиатрическими заболеваниями в анамнезе |
| **Нарушения со стороны нервной системы** | Очень часто | Головная боль |
| | Часто | Головокружение |
| **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта** | Очень часто | Тошнота |
| | Очень часто | Диарея |
| | Часто | Рвота |
| | Часто | Метеоризм |
| | Часто | Боль в верхней части живота |
| | Часто | Боль в области живота |
| | Часто | Желудочно-кишечный дискомфорт |
| **Нарушения со стороны гепатобилиарной системы** | Нечасто | Гепатит |
| | Редко | Острая печеночная недостаточность |
| **Нарушения со стороны кожных и подкожных тканей** | Часто | Сыпь |
| | Часто | Зуд |
| **Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани** | Нечасто | Артралгия |
| | Нечасто | Миалгия |

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9028 - 2015

| | | |
|---|---|---|
| **Общие расстройства и реакции в месте введения** | Часто | Утомляемость |
| **Лабораторные отклонения** | Часто | Увеличение уровня АЛТ (аланинаминотрансферазы) / АСТ (аспартатаминотрансферазы) |
| | Часто | Увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК) |

** смотрите раздел «Описание отдельных неблагоприятных побочных реакций».

Описание отдельных неблагоприятных побочных реакций

*Изменения лабораторных показателей*

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

*Коинфекция гепатита В или С*

К участию в исследованиях Фазы III допускались пациенты с коинфекцией гепатита В и/или С при условии, что результаты исходного лабораторного исследования функции печени не превышали верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С был схож с профилем безопасности у пациентов без коинфекции гепатита В или С, несмотря на то, что частота отклонений показателей уровня АСТ (аспартатаминотрансферазы) и АЛТ (аланинаминотрансферазы) была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С во всех группах терапии. Повышение активности печеночных ферментов, согласующееся с синдромом восстановления иммунитета, наблюдалось у нескольких пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С в начале терапии долутегравиром, особенно у тех из них, у кого терапия гепатита В была отменена (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

*Синдром восстановления иммунитета*

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

Пациенты детского возраста

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

Сообщение сведений о потенциальных неблагоприятных побочных реакциях

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЭС
9028 - 2015

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

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ.
Совместное применение с дофетилидом (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

## МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

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

Резистентность к препаратам класса ингибиторов интегразы
Принимая решение об использовании долутегравира при наличии резистентности к ингибиторам интегразы, следует учитывать, что активность долутегравира значительно снижается по отношению к вирусным штаммам, содержащим вторичные мутации Q148+≥2 из G140A/C/S, E138A/K/T, L74I (смотрите раздел «Фармакодинамика»). В какой степени применение долутегравира обеспечивает дополнительный эффект при подобной резистентности к ингибиторам интегразы, не выяснено (см. раздел «Фармакокинетика»).

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

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым по состоянию на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) иммунодефицитом может наблюдаться воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены, способная привести к развитию серьезных клинических состояний или к усугублению симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ. Типичными

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции, а также пневмония, вызванная ***Pneumocystis jirovecii***. Любые воспалительные симптомы надо оценивать, при необходимости следует назначить лечение. Поступали также сообщения об аутоиммунных нарушениях (например, о случаях болезни Грейвса и аутоиммунного гепатита) на фоне восстановления иммунитета; время до развития нежелательного явления значительно различалось, указанные нарушения могут возникнуть спустя много месяцев после начала терапии.
В начале терапии долутегравиром у некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С наблюдалось повышение активности ферментов печени, согласующееся с синдромом восстановления иммунитета. У пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С рекомендуется контролировать уровни ферментов печени. Особого внимания требует этап начала или поддержания эффективной терапии гепатита В (согласно руководствам по лечению), когда у пациентов с коинфекцией гепатита В начинается применение долутегравира (смотрите раздел «Побочное действие»).

Оппортунистические инфекции

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

Лекарственные взаимодействия
При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует избегать влияния факторов, способных снизить экспозицию долутегравира. Не следует применять долутегравир в сочетании с лекарственными препаратами, снижающими его экспозицию (магний- / алюминийсодержащие антациды, содержащие железо и кальций добавки, мультивитамины, средства, индуцирующие активность ферментов, этравирин (без усиления ингибиторами протеазы), типранавир / ритонавир, рифампицин, зверобой и отдельные противоэпилептические средства) (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
При применении долутегравира наблюдалось увеличение концентрации метформина. Следует рассмотреть необходимость корректировки дозы метформина в начале или после прекращения совместного применения с долутегравиром для поддержания контроля гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Метформин выводится почками, поэтому важно проводить мониторинг почечной функции при совместном применении с долутегравиром. Прием комбинации метформина и долутегравира может увеличивать риск развития лактатацидоза у пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени (стадия 3а, клиренс креатинина 45-59 мл/мин), в связи с чем рекомендуется соблюдать осторожность. Необходимо с особым вниманием рассмотреть возможность снижения дозы метформина.

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

Ламивудин и долутегравир
В двух крупных рандомизированных исследованиях GEMINI 1 и GEMINI 2 была изучена

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

9028 - 2015

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

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Влияние других препаратов на фармакокинетику долутегравира

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

Долутегравир главным образом выводится из организма посредством метаболизма ферментом UGT1A1 (уридиндифосфат-глюкоронозилтрансферазой). Долутегравир является также субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp (P-гликопротеин) и BCRP (белок резистентности рака молочной железы); поэтому препараты, индуцирующие данные ферменты, могут уменьшать концентрацию долутегравира в плазме крови и таким образом снижать терапевтический эффект долутегравира (смотрите Таблицу 6).

Сочетанное применение долутегравира и лекарственных препаратов, подавляющих активность указанных ферментов, может привести к увеличению концентрации долутегравира в плазме крови (смотрите Таблицу 6).

Некоторые антациды снижают всасывание долутегравира (смотрите Таблицу 6).

Влияние долутегравира на фармакокинетику других лекарственных препаратов

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

*In vitro* долутегравир подавлял активность транспортера органических катионов 2 (OCT2) в почках, а также белков-переносчиков семейства MATE 1. *In vivo* у пациентов наблюдалось снижение клиренса креатинина на 10-14% (секреторная фракция зависит от транспорта посредством OCT2 и MATE-1). *In vivo* долутегравир может увеличивать плазменную концентрацию лекарственных препаратов, выведение которых зависит от OCT2 или MATE-1 (дофетилид, метформин) (смотрите Таблицу 6 и раздел «Противопоказания»).

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

Установленные и теоретические взаимодействия с отдельными антиретровирусными и лекарственными препаратами, отличными от антиретровирусных, приведены в Таблице 6.

Таблица взаимодействий

Взаимодействия между долутегравиром и одновременно применяемыми лекарственными препаратами перечислены в Таблице 6 (увеличение экспозиции - "↑", уменьшение экспозиции - "↓", отсутствие изменения - "↔", площадь под фармакологической кривой зависимости концентрации от времени - "AUC", максимальная концентрация - "$C_{max}$", концентрация в конце интервала между приемами лекарственного средств - " $C_{\tau}$ ").

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НИЗ
9028 - 2015

**Таблица 6 Лекарственные взаимодействия**

| **Наименование лекарственного препарата с указанием терапевтического класса** | **Взаимодействие Среднее геометрическое значение изменения (%)** | **Рекомендации относительно сопутствующего применения** |
|---|---|---|
| **Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1** | | |
| *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* | | |
| Этравирин без усиления ингибиторами протеазы | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 71 %<br>$C_{max}$ ↓ 52 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 88 %<br>Этравирин ↔<br>(индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Этравирин без усиления ингибиторами протеазы снижает концентрацию долутегравира в плазме крови.<br>Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с этравирином без усиления ингибиторами протеазы.<br>Не следует принимать долутегравир с этравирином без одновременного применения атазанавира / ритонавира, дарунавира / ритонавира или лопинавира / ритонавира у пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы (смотрите далее в таблице). |
| Лопинавир / ритонавир + этравирин | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 11 %<br>$C_{max}$ ↑ 7 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 28 %<br>Лопинавир ↔<br>Ритонавир ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Дарунавир / ритонавир + этравирин | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 25 %<br>$C_{max}$ ↓ 12 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 36 %<br>Дарунавир ↔<br>Ритонавир ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| Эфавиренз | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 57 %<br>$C_{max}$ ↓ 39 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 75 %<br>Эфавиренз ↔<br>(исторический контроль)<br>(индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A) | При одновременном применении с эфавирензом рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует рассмотреть возможность применения альтернативных комбинаций, не включающих эфавиренз (смотрите раздел «Меры предосторожности»). |

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

| | | |
|---|---|---|
| Невирапин | Долутегравир ↓<br>(Взаимодействие не изучалось; вследствие индуцирования ферментов представляется возможным снижение экспозиции, схожее с наблюдаемым при применении с эфавирензом). | При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки. При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует рассмотреть возможность применения альтернативных комбинаций, не включающих невирапин (смотрите раздел «Меры предосторожности»). |
| Рилпивирин | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 12 %<br>Cmax ↑ 13 %<br>Cτ ↑ 22 %<br>Рилпивирин ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| *Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы* | | |
| Тенофовир | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 1 %<br>$C_{max}$ ↓ 3 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 8 %<br>Тенофовир ↔ | Коррекция дозы не требуется. |
| *Ингибиторы протеазы* | | |
| Атазанавир | Долутегравир ↑<br>AUC ↑ 91 %<br>$C_{max}$ ↑ 50 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 180 %<br>Атазанавир ↔<br>(исторический контроль)<br>(ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Коррекция дозы не требуется.<br>В связи с отсутствием данных при совместном применении с атазанавиром доза лекарственного средства Тивикай не должна превышать 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Фармакокинетика). |
| Атазанавир / ритонавир | Долутегравир ↑<br>AUC ↑ 62 %<br>$C_{max}$ ↑ 34 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 121 %<br>Атазанавир ↔<br>Ритонавир ↔<br>(ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Коррекция дозы не требуется.<br>В связи с отсутствием данных при совместном применении с атазанавиром доза лекарственного средства Тивикай не должна превышать 50 мг 2 раза в сутки (см. раздел «Фармакокинетика). |
| Типранавир / ритонавир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 59 %<br>$C_{max}$ ↓ 47 %<br>$C_{\tau}$ ↓ 76 % | При одновременном применении с типранавиром / ритонавиром рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при |

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

| | | |
|---|---|---|
| | (индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A) | отсутствии резистентности к ингибиторам интегразы.<br>При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует избегать применения данной комбинации (смотрите раздел «Меры предосторожности»). |
| Фосампренавир / ритонавир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 35 %<br>$C_{max}$ ↓ 24 %<br>Cτ ↓ 49 %<br>(индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Коррекция дозы при отсутствии резистентности к ингибиторам интегразы не требуется.<br>При наличии резистентности к ингибиторам интегразы следует рассмотреть возможность применения альтернативных комбинаций, не включающих фосампренавир / ритонавир |
| Нелфинавир | Долутегравир ↔<br>(Взаимодействие не изучалось) | Коррекция дозы не требуется. |
| Дарунавир / ритонавир | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 22 %<br>$C_{max}$ ↓ 11 %<br>$C_{24}$ ↓ 38 %<br>(индуцирование ферментов UGT1A1 и CYP3A) | Коррекция дозы не требуется. |
| Лопинавир / ритонавир | Долутегравир ↔<br>AUC ↓ 4 %<br>$C_{max}$ ↔ 0 %<br>$C_{24}$ ↓ 6 % | Коррекция дозы не требуется. |
| **Другие антивирусные средства** | | |
| Боцепревир | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 7 %<br>$C_{max}$ ↑ 5 %<br>$C_{\tau}$ ↑ 8 %<br>Боцепревир ↔<br>(исторический контроль) | Коррекция дозы не требуется. |
| Даклатасвир | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 33 %<br>$C_{max}$ ↑ 29 %<br>Cτ ↑ 45 %<br>Даклатасвир ↔ | Даклатасвир не влияет на концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Долутегравир не влияет на концентрацию даклатасвира в плазме крови. Не требуется корректировки дозы. |
| **Другие лекарственные средства** | | |
| *Антиаритмические препараты* | | |
| Дофетилид | Дофетилид ↑ | Одновременное применение долутегравира и дофетилида противопоказано из-за |

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

| | | |
|---|---|---|
| | (Взаимодействие не изучалось, возможное увеличение концентрации за счет подавления транспортера OCT2) | возможной опасной для жизни токсичности, вызываемой высокой концентрацией дофетилида (смотрите раздел «Противопоказания»). |
| *Противосудорожные средства* | | |
| Карбамазепин | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 49 %<br>$C_{max}$ ↓ 33 %<br>Cτ ↓ 73 % | Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с карбамазепином. У пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует, по возможности, применять другие препараты вместо карбамазепина. |
| Окскарбамазепин<br>Фенитоин<br>Фенобарбитал | Долутегравир ↓<br>(Взаимодействие не изучалось, ожидается снижение концентрации за счет индуцирования ферментов UGT1A1 и CYP3A, ожидается снижение экспозиции долутегравира аналогичное таковому при применении карбамазепина) | Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении с данными индукторами метаболизма. У пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует, по возможности, применять другие комбинации, не содержащие индукторов метаболизма. |
| *Азольные противогрибковые средства* | | |
| Кетоконазол<br>Флуконазол<br>Итраконазол<br>Посаконазол<br>Вориконазол | Долутегравир ↔<br>(Взаимодействие не изучалось) | Коррекция дозы не требуется. Данные в отношении других ингибиторов CYP3A4 позволяют сделать вывод о том, что существенное увеличение концентрации маловероятно. |
| *Растительные лекарственные средства* | | |
| Зверобой продырявленный | Долутегравир ↓<br>(Взаимодействие не изучалось, ожидается снижение концентрации за счет индуцирования ферментов UGT1A1 и CYP3A, ожидается снижение экспозиции долутегравира аналогичное таковому при применении карбамазепина) | Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в сутки при совместном применении со зверобоем.<br>У пациентов с резистентностью к ингибиторам интегразы следует, по возможности, применять другие комбинации, не содержащие зверобоя. |
| *Антацидные средства и различные добавки* | | |

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

| | | |
|---|---|---|
| Магний- / алюминийсодержащие антацидные средства | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 74 %<br>$C_{max}$ ↓ 72 %<br>(Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами) | Применение антацидных средств, содержащих магний / алюминий, должно быть разделено по времени с применением долутегравира (минимум за 6 часов до или по прошествии 2 часов). |
| Кальциевые добавки | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 39 %<br>$C_{max}$ ↓ 37 %<br>$C_{24}$ ↓ 39 %<br>(Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами) | Применение добавок, содержащих кальций, железо, или поливитаминов должно быть разделено по времени с применением долутегравира (минимум за 6 часов до или по прошествии 2 часов). |
| Добавки, содержащие железо | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 54 %<br>$C_{max}$ ↓ 57 %<br>$C_{24}$ ↓ 56 %<br>(Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами) | |
| Мультивитамины | Долутегравир ↓<br>AUC ↓ 33 %<br>$C_{max}$ ↓ 35 %<br>$C_{24}$ ↓ 32 %<br>(Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами) | |
| *Кортикостероиды* | | |
| Преднизон | Долутегравир ↔<br>AUC ↑ 11 %<br>$C_{max}$ ↑ 6 %<br>$C_{т}$ ↑ 17 % | Корректировка дозы не требуется. |
| *Противодиабетические средства* | | |
| Метформин | Метформин ↑<br>При совместном применении с долутегравиром 50 мг 1 раз в сутки:<br>Метформин<br>AUC ↑ 79 %<br>$C_{max}$ ↑ 66 %<br>При совместном применении с | Следует рассмотреть необходимость корректировки дозы метформина в начале или после прекращения совместного применения с долутегравиром для поддержания контроля гликемии. У пациентов с нарушениями функции почек умеренной степени следует рассмотреть возможность снижения дозы метформина при совместном приеме с долутегравиром в связи с повышением риска развития |

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

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

Пациенты детского возраста

Исследования взаимодействий проводились только с участием взрослых.

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Женщины детородного возраста

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НЦЛС
9028 - 2015

Женщинам детородного возраста необходимо проводить тест на беременность перед началом терапии долутегравиром. Женщины детородного возраста, принимающие долутегравир, на протяжении всей терапии должны использовать эффективные методы контрацепции.

Беременность

Предварительные данные из наблюдательного исследования свидетельствуют об увеличенной частоте дефектов нервной трубки (0,9%) в случае воздействия долутегравира на материнский организм в момент зачатия по сравнению с воздействием режимов терапии, не включающих долутегравир (0,1%). Частота дефектов нервной трубки в общей популяции варьируется в диапазоне 0,5-1 случай на 1000 живорожденных (0,05-0,1%). Поскольку дефекты нервной трубки развиваются в течение первых четырех недель развития эмбриона (в это время нервная трубка закрыта), данный потенциальный риск будет затрагивать женщин, подвергнутых воздействию долутегравира в момент зачатия и в ранние сроки беременности. Ввиду потенциального риска развития дефектов нервной трубки долутегравир не следует использовать в первом триместре беременности за исключением случаев, когда альтернатива отсутствует.

Результаты более 1000 случаев применения препарата во втором и третьем триместрах беременности свидетельствуют об отсутствии увеличения риска врожденных аномалий и отрицательного влияния на плод или новорожденного ребенка. Однако, поскольку неизвестен механизм потенциального влияния долутегравира на беременность, безопасность применения во втором и третьем триместрах беременности не может быть подтверждена. Долутегравир следует применять во втором и третьем триместрах беременности исключительно в случаях, когда ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода.

В исследованиях токсического влияния на репродуктивную функцию у животных не было выявлено нежелательного влияния на развитие эмбрионов, в том числе дефектов нервной трубки. Было показано, что у животных долутегравир проходит через плаценту.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выделяется ли долутегравир с грудным молоком у человека. Токсикологические данные, полученные в исследованиях на животных, свидетельствуют о том, что долутегравир выделяется с молоком. У лактирующих крыс, получивших однократную пероральную дозу 50 мг/кг через 10 дней после родов, долутегравир был выявлен в молоке в концентрации, превышавшей концентрацию в крови. ВИЧ-инфицированным женщинам во избежание передачи ВИЧ рекомендуется ни при каких обстоятельствах не кормить грудью.

Фертильность

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

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

В настоящее время данные о передозировке долутегравира ограничены.

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

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

Отсутствует специфическое лечение передозировки долутегравира. В случае передозировки при необходимости следует проводить поддерживающее лечение с надлежащим наблюдением. По причине высокого связывания долутегравира с белками

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НОЯБ
9028 - 2015

плазмы крови, маловероятно, что диализ может обеспечить выведение значительного количества вещества.

## ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ / МЕХАНИЗМАМИ

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

## ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

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

## СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Глаксо Вэллком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A.
Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

**За дополнительной информацией обращаться по адресу:**
Представительство ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь
Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400
Тел.: + 375 17 213 20 16; факс + 375 17 213 18 66

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний ViiV Healthcare.
©2019 Группа компаний ViiV Healthcare или их правообладатель.