

TITLE - DOLUTEGRAVIR + EMTRICITABINE + TENOFOVIR ALAFENAMIDE / KOCITAF MEDICATION PATIENT INFORMATION IN RUSSIAN

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : accessfda

ДОЛУТЕГРАВИР, ЭМТРИЦИТАБИН И ТЕНОФОВИР АЛАФЕНАМИД
таблетки для перорального применения

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОСТРОЕ ОБОСТРЕНИЕ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТИТ В

Полное предупреждение в штучной упаковке см. в полной информации о назначении.

- Тенофовир алафенамид, один из компонентов таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, одобрен для лечения хронического гепатита В (ВГВ). Сообщалось о тяжелых острых обострениях гепатита В у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГВ, которые прекратили прием препаратов, содержащих тенофовира дизопроксилфумарат (TDF), и могут возникать при прекращении приема таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. У таких пациентов следует тщательно контролировать функцию печени. При необходимости может быть оправдано начало антигепатитной терапии. (5.4)

ПОКАЗАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ

Долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид представляют собой комбинацию из трех препаратов: долутегравира (ингибитор переноса цепи интегразы [INSTI]), эмтрицитабина (FTC) и тенофовира алафенамида (TAF), оба ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ-нуклеозидного аналога (НИОТ), и показаны для использовать отдельно в качестве полного режима лечения инфекции ВИЧ-1 у взрослых и детей с массой тела не менее 40 кг. (1)

Ограничения использования:

- Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида отдельно не рекомендуются пациентам с резистентными заменами интегразы или клинически подозреваемой резистентностью к ингибитору переноса цепи интегразы, поскольку доза долутегравира в таблетках долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида недостаточна для этих субпопуляций. См. информацию о назначении долутегравира. (1)
- Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида не показаны для использования в качестве доконтактной профилактики (ДКП) для снижения риска заражения ВИЧ-1 половым путем у взрослых из групп высокого риска.

ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ

- Тестирование: до начала приема долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках пациенты должны быть проверены на наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита В, и должны быть получены расчетные значения клиренса креатинина, глюкозы в моче и белка в моче. (2.1)
- Взрослые и педиатрические пациенты с массой тела не менее 40 кг: одна таблетка в день. Можно принимать с пищей или без нее. (2.2)
- Почечная недостаточность: Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида не рекомендуются пациентам с предполагаемым клиренсом креатинина ниже 30 мл в минуту. (2.3)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Таблетки: 50 мг долутегравира, 200 мг FTC и 25 мг TAF (3)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Реакция гиперчувствительности на долутегравир в анамнезе. (4)
- Одновременное применение с дофетилидом. (4)

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

- Сообщалось о гепатотоксичности у пациентов, получавших долутегравир, содержащий режим. Рекомендуется мониторинг гепатотоксичности. (5.1)
- Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, характеризующихся сыпью, конституциональными нарушениями и иногда дисфункцией органов, включая поражение печени. Немедленно прекратите прием долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках и других подозреваемых агентов при появлении признаков или симптомов реакций гиперчувствительности, поскольку задержка с прекращением лечения может привести к опасной для жизни реакции. (5.2)
- Сообщалось о синдроме восстановления иммунитета у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию. (5.5)
- Новое начало или ухудшение почечной недостаточности: перед началом терапии таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида оцените клиренс креатинина, уровень глюкозы и белка в моче у всех пациентов и наблюдайте во время терапии. Мониторинг фосфора сыворотки у больных с хроническим заболеванием почек. (5.6)
- Лактоацидоз/тяжелая гепатомегалия со стеатозом: прекратить лечение у пациентов, у которых развиваются симптомы или лабораторные данные, указывающие на лактоацидоз или выраженную гепатотоксичность. (5.7)

НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

Долутегравир: наиболее частыми побочными реакциями средней и тяжелой степени тяжести с частотой не менее 2% (у тех, кто получал долутегравир в любом из испытаний для взрослых) являются бессонница, утомляемость и головная боль. (6.1)

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: наиболее распространенной побочной реакцией (частота выше или равна 10%, все степени) является тошнота. (6.1)

Чтобы сообщить о ПОДОЗРЕВАЕМЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ, свяжитесь с **Mylan Pharmaceuticals Inc. по телефону 1-877-446-3679 (1-877-4-INFO-RX) или с FDA по телефону 1-800-FDA-1088 или www.fda.gov/medwatch.**

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Одновременное применение таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида с другими препаратами может изменить концентрацию других препаратов, а другие препараты могут изменить концентрацию таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Потенциальные лекарственные взаимодействия необходимо учитывать до и во время терапии. (4, 7, 12.3)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ ГРУППАХ

- Беременность: таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида следует применять во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск. (8.1)
- Лактация: Грудное вскармливание не рекомендуется из-за возможности передачи ВИЧ. (8.2)
- Педиатрия: не рекомендуется пациентам с массой тела менее 40 кг. (8.4)

См. 17 для ИНФОРМАЦИИ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ и одобренной FDA маркировки пациентов.

Просмотрено: 2/2018

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ: СОДЕРЖАНИЕ*

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОСТРОЕ ОБОСТРЕНИЕ ГЕПАТИТА В ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

1 ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

2 ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ

2.1 Тестирование до начала приема таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида

2.2 Взрослые и педиатрические пациенты с массой тела не менее 40 кг (88 фунтов)

2.3 Не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью.

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДЕЙСТВИЯ

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Гепатотоксичность

5.2 Реакции гиперчувствительности

5.3 Риск побочных реакций или потери вирусологического ответа из-за взаимодействия с лекарственными средствами

5.4 Тяжелое острое обострение гепатита В у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГВ

5.5 Синдром восстановления иммунитета

5.6 Новое начало или ухудшение почечной недостаточности

5.7 Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом

6 НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1 Опыт клинических испытаний

6.2 Постмаркетинговый опыт

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

7.1 Влияние долутегравира на фармакокинетику других агентов

	7.2	Влияние других агентов на фармакокинетику долутегавира или эмтрицитабина и тенофовира алафенамида		12.1	Механизм действия
	7.3	Установленные и другие потенциально значимые лекарственные взаимодействия		12.2	Фармакодинамика
	7.4	Препараты, влияющие на функцию почек		12.3	Фармакокинетика
8		ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ НАСЕЛЕНИЯХ		12,4	микробиология
	8,1	Беременность	13		НЕКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ
	8,2	Лактация		13.1	Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности
	8,4	Педиатрическое использование	14	13.2	Токсикология и/или фармакология животных
	8,5	Герматрическое использование			КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
	8,6	Печеночная недостаточность		14.1	Взрослые предметы
	8,7	Почечная недостаточность		14.2	Педиатрические предметы
10		ПЕРЕДОЗИРОВКА	16		СПОСОБ ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ
11		ОПИСАНИЕ	17		ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА
12		КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ			

* Разделы или подразделы, опущенные в полной информации о назначении, не указаны.

ПОЛНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: ОСТРОЕ ОБОСТРЕНИЕ ГЕПАТИТА В ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

- Тенофовир алафенамид, один из компонентов таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, одобрен для лечения хронического гепатита В (ВГВ). Сообщалось о тяжелых острых обострениях гепатита В у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГВ, которые прекратили прием препаратов, содержащих тенофовира дизопроксилфумарат (TDF), и могут возникать при прекращении приема таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Следует тщательно контролировать функцию печени с последующим клиническим и лабораторным наблюдением в течение как минимум нескольких месяцев у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГВ, которые прекратили прием таблеток долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид. При необходимости может быть оправдано начало терапии против гепатита В.*[см. Предупреждения и меры предосторожности (5.4)].*

1 ПОКАЗАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ

Таблетки долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид показаны для использования отдельно в качестве полного режима лечения инфекции вируса иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) у взрослых и детей с массой тела не менее 40 кг.

Ограничения использования:

- Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида отдельно не рекомендуются пациентам с резистентными заменами интегразы или клинически подозреваемой резистентностью к ингибитору переноса цепи интегразы, поскольку доза долутегравира в таблетках долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида недостаточна для этих субпопуляций. См. информацию о назначении долутегравира.
- Таблетки долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид не показаны для использования в качестве доконтактной профилактики (ДКП) для снижения риска заражения ВИЧ-1 половым путем у взрослых из групп высокого риска.

2 ДОЗИРОВКА И АДМИНИСТРИРОВАНИЕ

2.1 Тестирование до начала приема таблеток долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид

Перед началом приема долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках пациенты должны быть проверены на наличие инфекции, вызванной вирусом гепатита В.*[см. Предупреждения и меры предосторожности (5.4)].*

Перед началом терапии таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида следует определить расчетный клиренс креатинина, уровень глюкозы в моче и белок в моче, а также контролировать их во время терапии у всех пациентов.*[см. Предупреждения и меры предосторожности (5.6)].*

2.2 Взрослые и педиатрические пациенты с массой тела не менее 40 кг (88 фунтов) Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида представляют собой комбинированный препарат с фиксированной дозой из трех препаратов, содержащий 50 мг долутегравира, 200 мг эмтрицитабина (FTC) и 25 мг тенофовира алафенамида (TAF). Рекомендуемая доза долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида составляет одну таблетку, принимаемую перорально один раз в день независимо от приема пищи у взрослых и подростков.

педиатрические пациенты с массой тела не менее 40 кг (88 фунтов) и клиренсом креатинина более или равным 30 мл в минуту [см. Применение у определенных групп населения (8.7) и Клиническую фармакологию (12.3)].

2.3 Не рекомендуется пациентам с тяжелой почечной недостаточностью

Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида не рекомендуются пациентам с предполагаемым клиренсом креатинина ниже 30 мл в минуту. [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.6) и Использование у определенных групп населения (8.7)].

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ПРОЧНОСТЬ

Доступны таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, содержащие 52,6 мг долутегравира натрия (DTG), что эквивалентно 50 мг долутегравира, 200 мг эмтрицитабина (FTC) и 28,04 мг тенофовира алафенамида фумарата (TAF), что эквивалентно 25 мг тенофовира. алафенамид.

- Таблетки 50 мг/200 мг/25 мг белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, овальные, без насечки, с гравировкой. М на одной стороне планшета и ТД1с другой стороны.

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида противопоказаны пациентам:

- с предшествующей реакцией гиперчувствительности на долутегравира [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.2)].
- прием дофетилида из-за потенциального повышения концентрации дофетилида в плазме и риска серьезных и/или опасных для жизни событий [см. Лекарственные взаимодействия (7)].

5 ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

5.1 Гепатотоксичность

Сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени у пациентов, получавших лечение по схеме, содержащей долутегравира. Пациенты с сопутствующим гепатитом В или С могут подвергаться повышенному риску ухудшения состояния или повышения уровня трансаминаз при применении таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. [см. Побочные реакции (6.1)]. В некоторых случаях повышение уровня трансаминаз соответствовало синдрому восстановления иммунитета или реактивации гепатита В, особенно в условиях отмены противогепатитной терапии. Случаи гепатотоксичности, в том числе повышенные биохимические показатели печени в сыворотке крови, гепатит и острая печеночная недостаточность, были зарегистрированы у пациентов, получавших схему, содержащую долутегравира, без предшествующего заболевания печени или других идентифицируемых факторов риска. Сообщалось о лекарственном поражении печени, приводящем к трансплантации печени, при применении фиксированных доз абакавира, долутегравира и ламивудина. Рекомендуется мониторинг гепатотоксичности.

5.2 Реакции гиперчувствительности

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, конституциональными изменениями и иногда дисфункцией органов, включая поражение печени. События были зарегистрированы менее чем у 1% пациентов, получавших долутегравира в клинических испытаниях фазы 3. Немедленно прекратите прием долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках и других подозреваемых агентов, если развиваются признаки или симптомы реакций гиперчувствительности (включая, помимо прочего, сильную сыпь или сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общее недомогание, утомляемость, боли в мышцах или суставах, волдыри или шелушение). кожи, волдыри или поражения полости рта, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилия, ангионевротический отек, затрудненное дыхание). Следует контролировать клинический статус, включая печеночные аминотрансферазы, и начинать соответствующую терапию. Задержка в остановке

лечение таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида или другими подозреваемыми агентами после появления гиперчувствительности может привести к опасной для жизни реакции. Таблетки долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид противопоказаны пациентам, у которых ранее наблюдалась реакция гиперчувствительности на долутегравира.

5.3 Риск побочных реакций или потери вирусологического ответа из-за взаимодействия с лекарственными средствами

Одновременное применение таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида и других препаратов может привести к известным или потенциально значимым лекарственным взаимодействиям, некоторые из которых могут привести к [см. Противопоказания (4), Лекарственные взаимодействия (7.3)].

- Потеря терапевтического эффекта таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида и возможное развитие резистентности.
- Возможные клинически значимые нежелательные реакции от большего воздействия сопутствующих препаратов.

Для сопутствующих препаратов, для которых взаимодействие можно смягчить, см. Таблицу 3 для шагов по предотвращению или управлению этими возможными и известными значительными лекарственными взаимодействиями, включая рекомендации по дозировке. Учитывайте возможность лекарственного взаимодействия до и во время терапии таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида; пересмотреть сопутствующие лекарства во время терапии таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида; и следить за побочными реакциями, связанными с сопутствующими препаратами.

5.4 Тяжелое острое обострение гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ-1 и ВГВ

Пациенты с ВИЧ-1 должны быть проверены на наличие хронического вируса гепатита В (ВГВ) до начала антиретровирусной терапии. [см. Дозировка и администрация (2.1)].

Тяжелые острые обострения гепатита В (например, декомпенсация печени и печеночная недостаточность) были зарегистрированы у пациентов с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГВ, которые прекратили прием препаратов, содержащих тенофовир дизопроксилфумарат (TDF), и могут возникать при прекращении приема долутегравира, эмтрицитабина и таблетки тенофовира алафенамида. Пациенты с коинфекцией ВИЧ-1 и ВГВ, прекратившие прием таблеток долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид, должны находиться под тщательным клиническим и лабораторным наблюдением в течение как минимум нескольких месяцев после прекращения лечения. При необходимости может быть оправдано начало терапии против гепатита В, особенно у пациентов с прогрессирующим заболеванием печени или циррозом, поскольку обострение гепатита после лечения может привести к печеночной декомпенсации и печеночной недостаточности.

5.5 Синдром восстановления иммунитета

Сообщалось о синдроме восстановления иммунитета у пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, включающую долутегравира и FTC, два компонента долутегравира, эмтрицитабин и таблетки тенофовира алафенамида. В начальной фазе комбинированного антиретровирусного лечения у пациентов с реакцией иммунной системы может развиваться воспалительная реакция на вялотекущие или остаточные оппортунистические инфекции (такие как *Микобактерии авиум* инфекция, цитомегаловирус, *Пневмоцистис jirovecii* пневмония [PCR] или туберкулез), которые могут потребовать дальнейшего обследования и лечения.

Сообщалось также, что аутоиммунные расстройства (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) возникают на фоне восстановления иммунитета; однако время до начала заболевания более вариательно и может произойти через много месяцев после начала лечения.

5.6 Новое начало или ухудшение почечной недостаточности

Почечная недостаточность, в том числе случаи острой почечной недостаточности и синдрома Фанкони (повреждение почечных канальцев с тяжелой гипофосфатемией), сообщалось при применении пролекарств тенофовира как в токсикологических исследованиях на животных, так и в исследованиях на людях. В клинических испытаниях FTC + TAF с кобицистатом (COBI) плюс элвитегравир (EVG) не было случаев синдрома Фанкони или проксимальной почечной тубулопатии (PRT). В клинических испытаниях комбинации FTC + TAF с EVG + COBI у пациентов, ранее не получавших лечения, и у пациентов с вирусной супрессией, переведенных на FTC + TAF с EVG + COBI с рСКФ более 50 мл в минуту, серьезными почечными побочными эффектами или прекращением лечения из-за почечных побочных реакций встречались менее чем у 1% участников, получавших FTC + TAF с EVG + COBI. [см. *Побочные реакции (6.1)*]. Таблетки долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид не рекомендуются пациентам с предполагаемым клиренсом креатинина ниже 30 мл в минуту, поскольку данных по этой популяции недостаточно.

Пациенты, принимающие пролекарства тенофовира, у которых нарушена функция почек, и те, кто принимает нефротоксические препараты, включая нестероидные противовоспалительные препараты, подвержены повышенному риску развития побочных реакций со стороны почек.

Перед началом терапии таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида следует определить расчетный клиренс креатинина, уровень глюкозы в моче и белок в моче, а также контролировать их во время терапии у всех пациентов. Фосфор в сыворотке следует контролировать у пациентов с хроническим заболеванием почек, поскольку у этих пациентов повышен риск развития синдрома Фанкони при применении пролекарств тенофовира. Прекратите прием долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках у пациентов с клинически значимым снижением функции почек или признаками синдрома Фанкони.

5.7 Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом

Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом, включая летальные случаи, были зарегистрированы при использовании аналогов нуклеозидов, включая эмтрицитабин, компонент долутегравира, эмтрицитабин и таблетки тенофовира алафенамида, а также тенофовир DF, другой пролекарство тенофовира, отдельно или в комбинации с другими антиретровирусными препаратами. Лечение таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида следует приостановить у любого пациента, у которого развиваются клинические или лабораторные признаки, указывающие на лактоацидоз или выраженную гепатотоксичность (которая может включать гепатомегалию и стеатоз даже при отсутствии выраженного повышения активности трансаминаз).

6 НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ РЕАКЦИИ

Следующие серьезные побочные реакции на лекарства обсуждаются в других разделах инструкции:

- Гепатотоксичность [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.1)*].
- Реакции гиперчувствительности [см. *Предупреждения и меры предосторожности (5.2)*].

- Тяжелое острое обострение гепатита В [см. Предупреждение в рамке и Предупреждения и меры предосторожности (5.4)].
- Синдром восстановления иммунитета [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.5)].
- Новое начало или ухудшение почечной недостаточности [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.6)].
- Лактоацидоз и тяжелая гепатомегалия со стеатозом [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.7)].

6.1 Опыт клинических испытаний

Поскольку клинические испытания проводятся в самых разных условиях, частота побочных реакций, наблюдаемая в клинических испытаниях лекарственного средства (или лекарственного средства, назначаемого в различных комбинациях с другой сопутствующей терапией), нельзя напрямую сравнивать с частотой клинических испытаний другого лекарственного средства (или препарата), назначаемого в рамках той же или другой комбинированной терапии), и могут не отражать показатели, наблюдаемые на практике.

Долутеграви́р: Опыт клинических испытаний на взрослых субъектах: Субъекты, ранее не получавшие лечения:

Оценка безопасности долутеграви́ра у ВИЧ-1-инфицированных, ранее не получавших лечения, основана на анализе данных двух международных многоцентровых двойных слепых исследований SPRING-2 (ING113086) и SINGLE (ING114467).

В исследовании SPRING-2 822 субъекта были рандомизированы и получали как минимум 1 дозу либо долутеграви́ра 50 мг один раз в день, либо ралтеграви́ра 400 мг два раза в день, оба в сочетании с лечением двойными нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) в фиксированных дозах (либо фиксированными дозами абакави́ра сульфат и ламивудин [EPZICOM®] или фиксированные дозы эмтрицитабина/тенофови́ра DF [TRUVADA®]). В анализ эффективности и безопасности было включено 808 субъектов. Через 96 недель частота нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, составила 2% в обеих группах лечения.

В исследовании SINGLE 833 субъекта были рандомизированы и получали как минимум 1 дозу долутеграви́ра 50 мг с фиксированными дозами абакави́ра сульфата и ламивудина (EPZICOM) один раз в день или фиксированные дозы эфавиренца/эмтрицитабина/тенофови́ра DF (ATRIPLA)® один раз в день (исследуемое лечение было слепым до недели 96 и открытым с недели 96 до недели 144). В течение 144 недель частота нежелательных явлений, приведших к прекращению лечения, составила 4% у пациентов, получавших долутеграви́р 50 мг один раз в сутки + фиксированные дозы абакави́ра и ламивудина (EPZICOM), и 14% у пациентов, получавших фиксированные дозы эфавиренца/эмтрицитабина/тенофови́ра DF (ATRIPLA).) раз в день.

Побочные реакции (НР), возникшие во время лечения (НР) от умеренной до тяжелой (степени 2–4), наблюдаемые по крайней мере у 2% субъектов в группах лечения долутеграви́ром либо в SPRING-2, либо в SINGLE, включали бессонницу (3%), головную боль (2%) и усталость (2%).

Кроме того, в исследовании SPRING-2 о бессоннице 1 степени сообщали 1% и менее 1% субъектов, получавших долутеграви́р и ралтеграви́р, соответственно; тогда как в SINGLE показатели составили 7% и 4% для долутеграви́ра и фиксированной дозы эфавиренца/эмтрицитабина/тенофови́ра DF (ATRIPLA) соответственно. Эти явления не ограничивали лечение.

Менее распространенные побочные реакции, наблюдаемые в исследованиях, ранее не получавших лечение, и в исследованиях, проводившихся ранее: Следующие НР возникали менее чем у 2% пациентов, ранее не получавших лечения или получавших лечение.

субъекты, получающие долутегравир в комбинированном режиме в любом одном испытании. Эти события были включены из-за их серьезности и оценки потенциальной причинно-следственной связи.

Желудочно-кишечные расстройства: боль в животе, дискомфорт в животе, метеоризм, боль в верхней части живота, рвота.

Гепатобилиарные расстройства: Гепатит.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: миозит.

Психические расстройства: суицидальные мысли, попытки, поведение или завершение. Эти события наблюдались в основном у субъектов с предшествующей историей депрессии или других психических заболеваний.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд.

Лабораторные отклонения: Субъекты, ранее не получавшие лечения: в таблице 1 представлены отдельные отклонения лабораторных показателей (степени 2–4) с ухудшением степени по сравнению с исходным уровнем и представляющие наибольшую степень токсичности не менее чем у 2% субъектов. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем, наблюдаемое для выбранных значений липидов представлена в табл. 2.

Таблица 1. Отдельные лабораторные аномалии (степени 2–4) у субъектов, ранее не получавших лечения, в исследовании SPRING-2 (анализ на 96-й неделе)

Лабораторный параметр Предпочтительный срок	BESHA-2	
	Долутегравир 50 мг Раз в день + 2 НИОТ (n = 403)	ралтегравир 400 мг дважды в день + 2 НИОТ (n = 405)
ALT		
2 степень (> 2,5–5,0 x ВГН)	4%	4%
От 3 до 4 степени (> 5,0 x ВГН)	2%	2%
АСТ		
2 степень (> 2,5–5,0 x ВГН)	5%	3%
От 3 до 4 степени (> 5,0 x ВГН)	3%	2%
Общий билирубин		
2 степень (от 1,6 до 2,5 x ВГН)	3%	2%
Степень от 3 до 4 (> 2,5 x ВГН)	< 1%	< 1%
Креатинкиназа		
2 степень (от 6,0 до 9,9 x ВГН)	2%	5%
От 3 до 4 степени (≥ 10,0 x ВГН)	7%	4%
Гипергликемия		
2 степень (от 126 до 250 мг/дл)	6%	6%
3 степень (> 250 мг/дл)	< 1%	2%

Липаза		
2 степень (> 1,5–3,0 x ВГН)	7%	7%
От 3 до 4 степени (> 3,0 x ВГН)	2%	5%
Всего нейтрофилов		
2 степень (от 0,75 до 0,99 x 10 ⁹)	4%	3%
От 3 до 4 степени (< 0,75 x 10 ⁹)	2%	2%

Таблица 2. Среднее изменение по сравнению с исходным уровнем значений липидов натошак у субъектов, ранее не получавших лечения, в SPRING-2 (анализ на неделе 96)^а

Лабораторный параметр Предпочтительный срок	ВЕСНА-2	
	Долутегравир 50 мг Раз в день + 2 НИОТ (n = 403)	ралтегравир 400 мг Дважды в день + 2 НИОТ (n = 405)
Холестерин (мг/дл)	8.1	10.1
Холестерин ЛПВП (мг/дл)	2.0	2.3
Холестерин ЛПНП (мг/дл)	5.1	6.1
Триглицериды (мг/дл)	6.7	6,6

^а Субъекты, принимавшие гиполипидемические средства на исходном уровне, были исключены из этих анализов (по 19 субъектов в каждой группе в исследовании SPRING-2). 94 субъекта начали прием гиполипидемических средств после исходного уровня; препарат) использовались независимо от того, прекратили ли они прием препарата (SPRING-2: долутегравир n = 9, ралтегравир n = 13).

Коинфекция вирусом гепатита В и/или гепатита С. В испытаниях фазы 3 субъекты с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С допускались к участию при условии, что исходные биохимические анализы печени не превышали в 5 раз верхний предел нормы. В целом профиль безопасности у пациентов с коинфекцией вирусами гепатита В и/или С был аналогичен профилю, наблюдаемому у пациентов без коинфекции гепатита В или С, хотя частота нарушений АСТ и АЛТ была выше в подгруппе с гепатитом В. и/или коинфекция вирусом С для всех групп лечения. Отклонения АЛТ 2-4 степени у коинфицированных гепатитом В и/или С по сравнению с моноинфицированными ВИЧ-инфицированными субъектами, получавшими долутегравир, наблюдались у 18% по сравнению с 3% при приеме 50 мг один раз в день и у 13% по сравнению с 8% при приеме долутегравира. доза 50 мг два раза в день. [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1)].

Изменения сывороточного креатинина: Было показано, что долутегравир повышает уровень креатинина в сыворотке за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина, не влияя на функцию почечных клубочков.[см. Клиническую фармакологию (12.2)]. Повышение уровня креатинина в сыворотке произошло в течение первых 4 недель лечения и оставалось стабильным в течение 96 недель. У пациентов, ранее не получавших лечение, после лечения наблюдалось среднее изменение по сравнению с исходным уровнем 0,15 мг/дл (диапазон: от -0,32 мг/дл до 0,65 мг/дл).

96 недель лечения. Повышение уровня креатинина было сравнимо с фоновыми НИОТ и было одинаковым у пациентов, ранее получавших лечение.

Опыт клинических испытаний в педиатрии: IMPAACT P1093 — это продолжающееся многоцентровое открытое несравнительное исследование с участием приблизительно 160 ВИЧ-1-инфицированных детей в возрасте от 4 недель до 18 лет, из которых 46 ранее получавших лечение, но ранее не получавших ИИ, в возрасте от 6 до 18 лет были зачислены [см. *Использование в определенных группах населения (8.4) и Клинические исследования (14.2)*].

Профиль побочных реакций был аналогичен таковому для взрослых. Нежелательными реакциями 2 степени, о которых сообщали более одного субъекта, были снижение количества нейтрофилов (n = 3) и диарея (n = 2). О НР 3-й и 4-й степени тяжести, связанных с приемом лекарственных средств, не сообщалось. Ни один АР не привел к прекращению лечения.

Лабораторные отклонения 3-й или 4-й степени, о которых сообщалось более чем у одного субъекта, включали повышенный общий билирубин (n = 3) и снижение количества нейтрофилов (n = 2). Изменения среднего уровня креатинина в сыворотке были аналогичны изменениям, наблюдаемым у взрослых.

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: Побочные реакции в клинических испытаниях FTC + TAF с EVG + COBI у взрослых, ранее не получавших лечения, с инфекцией ВИЧ-1: В объединенных 48-недельных исследованиях ВИЧ-1-инфицированных взрослых субъектов, ранее не получавших антиретровирусное лечение, наиболее частая побочная реакция у субъектов, получавших FTC + TAF с EVG + COBI (N = 866) (частота больше или равна 10%, все степени) была тошнота (10%). В этой группе лечения 0,9% субъектов прекратили прием FTC + TAF с EVG + COBI из-за побочных эффектов в течение 48-недельного периода лечения. [см. *клинические исследования (14)*]. Профиль безопасности был аналогичным у взрослых с вирусологически подавленной инфекцией ВИЧ-1, которые были переведены на FTC + TAF с EVG + COBI (N = 799). У взрослых субъектов, ранее не получавших антиретровирусную терапию, получавших FTC + TAF с EVG + COBI, наблюдалось среднее увеличение общего холестерина на 30 мг/дл, холестерина ЛПНП на 15 мг/дл, холестерина ЛПВП на 7 мг/дл и триглицеридов на 29 мг/дл. после 48 недель использования.

Почечные лабораторные тесты: В двух 48-недельных исследованиях с участием взрослых, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусную терапию, получавших FTC + TAF с EVG + COBI (N = 866) со средней исходной рСКФ 115 мл в минуту, средний уровень креатинина в сыворотке увеличился на 0,1 мг в минуту. dL от исходного уровня до 48-й недели. Среднее соотношение белка к креатинину в моче (UPCR) составляло 44 мг на грамм в начале исследования и на 48-й неделе.

+ TAF с EVG + COBI (N = 959) со средней исходной рСКФ 112 мл в минуту, средний уровень креатинина в сыворотке был аналогичен исходному уровню, а медиана UPCR составляла 61 мг на грамм на исходном уровне и 46 мг на грамм на 48-й неделе. 24-недельное исследование у взрослых с почечной недостаточностью (исходная рСКФ от 30 до 69 мл в минуту), которые получали FTC + TAF с EVG + COBI (N = 248), средний уровень креатинина в сыворотке составлял 1,5 мг/дл как в начале исследования, так и на неделе 24. Медиана UPCR составлял 161 мг на грамм в начале исследования и 93 мг на грамм на 24-й неделе.

Эффекты минеральной плотности костей: В объединенном анализе двух 48-недельных исследований с участием взрослых пациентов, инфицированных ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусное лечение, минеральная плотность костей (МПКТ) от исходного уровня до 48-й недели оценивалась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Средняя МПК снизилась по сравнению с исходным уровнем до 48-й недели на -1,30% в группе FTC + TAF с EVG + COBI в поясничном отделе позвоночника и на -0,66% в тазобедренном суставе в целом. Снижение МПК на 5% и более в поясничном отделе позвоночника наблюдалось у 10% пациентов.

FTC + TAF с субъектами EVG + COBI. Снижение МПК на 7% и более в области шейки бедренной кости наблюдалось у 7% субъектов, принимавших FTC + TAF с EVG + COBI. Долгосрочное клиническое значение этих изменений МПК неизвестно. Переломы (за исключением пальцев рук и ног) были зарегистрированы у 7 (0,8%) пациентов в группе FTC + TAF с EVG + COBI.

У 799 взрослых пациентов, получавших тенофовир с подавленным вирусом, которые перешли на эмтрицитабин + ТАФ с EVG + COBI, на 48-й неделе средняя МПК увеличилась (1,86% в поясничном отделе позвоночника, 1,95% в тазобедренном суставе). Снижение МПК на 5 % или более в поясничном отделе позвоночника наблюдалось у 1 % FTC + TAF с EVG. + предметы КОБИ. Снижение МПК на 7% или более в области шейки бедра наблюдалось у 1% пациентов, принимавших FTC + TAF с EVG + COBI.

Побочные реакции в клинических испытаниях у детей с ВИЧ-1-инфекцией. В 24-недельном открытом исследовании с участием 23 ранее не получавших антиретровирусное лечение ВИЧ-1-инфицированных детей в возрасте от 12 до 18 лет (с массой тела не менее 35 кг), которые получали FTC + TAF с EVG + COBI, безопасность эта комбинация была аналогична таковой у взрослых. Среди этих детей средняя МПК увеличилась от исходного уровня до 24-й недели, +1,7% в поясничном отделе позвоночника и +0,8% для всего тела без головы. Средние изменения Z-показателей МПК по сравнению с исходными составили -0,10 для поясничного отдела позвоночника и -0,11 для всего тела за вычетом головы на 24-й неделе. У двух испытуемых была значительная (более 4%) потеря МПК поясничного отдела позвоночника на 24-й неделе.

6.2 Постмаркетинговый опыт

В дополнение к побочным реакциям, о которых сообщалось в ходе клинических испытаний, во время постмаркетингового применения были выявлены следующие побочные реакции. Поскольку об этих реакциях сообщается добровольно из популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием препарата.

Долутеграви́р: Гепатобилиарные расстройства: Острая печеночная недостаточность, гепатотоксичность.

Опорно-двигательный аппарат: Артралгия, миалгия.

Психиатрический: Беспокойство.

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

7.1 Влияние долутеграви́ра на фармакокинетику других препаратов

В пробирке, долутеграви́р ингибировал транспортеры органических катионов в почках, OAT2 (IC₅₀= 1,93 мкМ) и переносчик экстрезии нескольких лекарств и токсинов (MATE) 1 (IC₅₀= 6,34 мкМ). *В естественных условиях,* долутеграви́р ингибирует канальцевую секрецию креатинина, ингибируя OAT2 и, возможно, MATE1. Долутеграви́р может повышать концентрацию в плазме препаратов, выводимых через OAT2 или MATE1 (дофетилид и метформин, таблица 3). [см. Противопоказания (4) и Лекарственные взаимодействия (7.3)].

В пробирке, долутеграви́р ингибировал базолатеральные почечные транспортеры, переносчик органических анионов (OAT) 1 (IC₅₀= 2,12 мкМ) и OAT3 (IC₅₀= 1,97 мкМ). Однако, *в естественных условиях,* долутеграви́р не изменял концентрации в плазме тенофовира или парааминогиппурата, субстратов OAT1 и OAT3.

В пробирке, долутегравир не ингибировал (IC₅₀ более 50 мкМ) следующие: цитохром P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, уридиндифосфат (UDP)-глюкуронозилтрансфераза 1A1 (UGT1A1), UGT2B7, P-гликопротеин (P- gp), белок устойчивости к раку молочной железы (BCRP), насос экспорта солей желчных кислот (BSEP), полипептид-переносчик органических анионов (OATP) 1B1, OATP1B3, OCT1, белок множественной лекарственной устойчивости (MRP) 2 или MRP4. *В пробирке*, долутегравир не индуцировал CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. На основании этих данных и результатов исследований взаимодействия с лекарственными средствами ожидается, что долутегравир не будет влиять на фармакокинетику лекарственных средств, являющихся субстратами этих ферментов или транспортеров.

В исследованиях лекарственного взаимодействия долутегравир не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику следующих препаратов: даклатасвир, тенофовир, метадон, мидазолам, рилпивирин и пероральные контрацептивы, содержащие норгестимат и этинилэстрадиол. При сравнении перекрестных исследований с историческими данными фармакокинетики для каждого взаимодействующего препарата долутегравир не влиял на фармакокинетику следующих препаратов: атазанавир, дарунавир, эфавиренц, этравирин, фосампренавир, лопинавир, ритонавир и боцепревир.

7.2 Влияние других агентов на фармакокинетику долутегравира или эмтрицитабина и тенофовира алафенамида

Долутегравир: Долутегравир, один из компонентов таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, метаболизируется UGT1A1 с некоторым участием CYP3A. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, BCRP и P-*gp*. *В пробирке*. Препараты, индуцирующие эти ферменты и переносчики, могут снижать концентрацию долутегравира в плазме и снижать терапевтический эффект долутегравира.

Одновременное применение долутегравира и других препаратов, ингибирующих эти ферменты, может повышать концентрацию долутегравира в плазме крови.

Этравирин значительно снижал концентрацию долутегравира в плазме, но эффект этравирин смягчался при одновременном применении лопинавира/ритонавира или дарунавира/ритонавира и, как ожидается, будет смягчаться атазанавиром/ритонавиром (таблица 3). [см. *Лекарственные взаимодействия (7.3) и Клиническую фармакологию (12.3)*].

В пробирке, долутегравир не был субстратом OATP1B1 или OATP1B3.

На основании результатов исследования лекарственного взаимодействия следующие препараты можно назначать одновременно с долутегравиром без коррекции дозы: атазанавир/ритонавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, даклатасвир, боцепревир, элбасвир/гразопревир, метадон, мидазолам, омепразол, оральные контрацептивы, содержащие норгестимат, и этинилэстрадиол, преднизолон, рифабутин, рилпивирин и софосбувир/велпатасвир [см. *Клиническую фармакологию (12.3)*].

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: TAF, один из компонентов таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, является субстратом P-*gp*, BCRP, OATP1B1 и OATP1B3. Лекарства, которые сильно влияют на активность P-*gp* и BCRP, могут приводить к изменениям всасывания TAF (см. Таблицу 3). Ожидается, что препараты, индуцирующие активность P-*gp*, уменьшат абсорбцию TAF, что приведет к снижению концентрации TAF в плазме, что может привести к потере терапевтического эффекта таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида и развитию резистентности.

Одновременное применение таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида с другими препаратами, ингибирующими P-gp и BCRP, может увеличить абсорбцию и концентрацию TAF в плазме. TAF не является ингибитором CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или UGT1A1. TAF является слабым ингибитором CYP3A. *в пробирке*. TAF не является ингибитором или индуктором CYP3A. *в естественных условиях*.

На основании исследований лекарственного взаимодействия, проведенных с компонентами эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, не наблюдалось и не ожидается клинически значимых лекарственных взаимодействий при сочетании эмтрицитабина и тенофовира алафенамида со следующими антиретровирусными препаратами: атазанавир с ритонавиром или кобицистатом, дарунавир с ритонавиром или кобицистат, долутеграви́р, эфавиренз, ледипасвир, лопинавир/ритонавир, марави́рок, невирапин, ралтеграви́р, рилпиви́рин и софосбуви́р. Клинически значимых лекарственных взаимодействий не наблюдалось и не ожидается при сочетании эмтрицитабина и тенофовира алафенамида со следующими препаратами: бупренорфин, итраконазол, кетоконазол, лоразепам, метадон, мидазолам, налоксон, норбупренорфин, норгестимат/этинилэстрадиол и сертралин.

7.3 Установленные и другие потенциально значимые лекарственные взаимодействия

Не проводилось исследований лекарственного взаимодействия с долутеграви́ром и фиксированными дозами эмтрицитабина и тенофовира алафенамида или с комбинацией фиксированных доз всех трех компонентов.

Информация о потенциальных лекарственных взаимодействиях с долутеграви́ром, эмтрицитаби́ном и тенофови́ром алафенами́дом (таблица 3) представлена ниже.

Эти рекомендации основаны либо на исследованиях лекарственного взаимодействия, либо на предполагаемых взаимодействиях из-за ожидаемой степени взаимодействия и возможности серьезных побочных эффектов или потери эффективности. [см. *Противопоказания (4) и Клиническую фармакологию (12.3)*].

Таблица 3. Установленные и другие потенциально значимые лекарственные взаимодействия для долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида: изменение дозы может быть рекомендовано на основании испытаний взаимодействия с лекарственными средствами или прогнозируемых взаимодействий

Сопутствующий препарат Учебный класс: Название препарата	Влияет на Концентрация Долутеграви́р, ТАФ и/или Сопутствующий препарат	Клинический комментарий
Антиаритмический: дофетилид	↑ Дофетилид	Совместное применение с таблетками долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида противопоказано. [см. <i>Противопоказания (4)</i>].
Противомикробные препараты: Рифабутин Рифампин рифапентин	↓ ТАФ	Совместное применение таблеток долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида с рифабути́ном, рифампи́ном или рифапенти́ном не рекомендуется.
Ненуклеозидный обратный	↓ Долутеграви́р	Применение долутеграви́ра, эмтрицитабина и

ингибитор транскриптазы: Этравирин _a		тенофовир алафенамид в таблетках с этравирином без одновременного применения атазанавира/ ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ ритонавира не рекомендуется. рекомендуемые.
Ненуклеозидный обратный ингибитор транскриптазы: Эфавиренца	↓Долутегравир	Скорректируйте дозу долутегравира до 50 мг два раза в день. Следует принять дополнительную дозу долутегравира 50 мг с интервалом 12 часов после приема таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.
Ненуклеозидный обратный ингибитор транскриптазы: Невирапин	↓ Долутегравир	Избегайте одновременного применения с таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, так как недостаточно данных для определения дозировки. рекомендации.
Ингибитор протеазы: Фосампренавир/ритонавира	↓ Долутегравир	Скорректируйте дозу долутегравира до 50 мг два раза в день. Следует принять дополнительную дозу долутегравира 50 мг с интервалом 12 часов после приема долутегравира. эмтрицитабин и тенофовир алафенамид в таблетках.
Другие агенты		
Карбамазепина	↓ Долутегравир	Следует принять дополнительную дозу долутегравира 50 мг с интервалом 12 часов после приема долутегравира. эмтрицитабин и тенофовир алафенамид в таблетках; однако не рекомендуется использовать с таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида из-за компонента TAF.
Карбамазепин окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	↓ Долутегравир ↓ ТАФ	Рассмотрите альтернативное противосудорожное средство.
Зверобой (<i>зверобой продырявленный</i>)	↓ Долутегравир ↓ ТАФ	Одновременное применение долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках со зверобоем не рекомендуется.
Лекарства, содержащие поливалентные катионы (например, Mg или Al): Катионсодержащие антациды _a или слабительные Сукральфат Забуференные лекарства	↓ Долутегравир	Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида назначают за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих поливалентные катионы.

Пероральные добавки кальция или железа, в том числе поливитамины, содержащие кальций или железо ^a	↓ Долутегравир	Принимайте таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида за 2 часа до или через 6 часов после приема добавок, содержащих кальций или железо. В качестве альтернативы долутегравир, таблетки эмтрицитабина и тенофовира алафенамида и добавки, содержащие кальций или железо, можно принимать вместе с пищей.
Метформин ^a	↑ Метформин	При одновременном применении ограничьте общую суточную дозу метформина до 1000 мг в начале приема метформина или долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках. При прекращении приема таблеток долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид может потребоваться коррекция дозы метформина. Мониторинг уровня глюкозы в крови в начале рекомендуется одновременное применение и после отмены таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

^a См. клиническую фармакологию (12.3) в таблице 8 или таблице 9 для величины взаимодействия.

7.4 Препараты, влияющие на функцию почек

Поскольку FTC и тенофовир в основном выводятся почками путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции, совместное применение таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида с препаратами, снижающими функцию почек или конкурирующими за активную канальцевую секрецию, может повышать концентрацию FTC, тенофовира, и другие препараты, выводящиеся почками, что может увеличить риск побочных реакций. Некоторые примеры препаратов, которые выводятся за счет активной канальцевой секреции, включают, но не ограничиваются ими, ацикловир, цидофовир, ганцикловир, валацикловир, валганцикловир, аминогликозиды (например, гентамицин), а также высокие дозы или несколько НПВП. [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.6)].

8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КОНКРЕТНЫХ НАСЕЛЕНИЯХ

8.1 Беременность

Сводка рисков: Недостаточно данных о применении долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках во время беременности, чтобы сообщить о риске врожденных дефектов и выкидыша, связанном с приемом препарата. Использование тенофовира алафенамида (ТАФ) у женщин во время беременности не оценивалось; тем не менее, использование эмтрицитабина (FTC) во время беременности было оценено у ограниченного числа женщин, согласно данным Регистра антиретровирусных препаратов при беременности (APR). Учитывая ограниченное число беременностей, подвергавшихся воздействию схем на основе долутегравира, о которых сообщалось в APR, нельзя сделать окончательных выводов о безопасности таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида во время беременности, и в рамках APR продолжается постоянный мониторинг. Фоновая частота серьезных врожденных дефектов в США эталонное население Программы врожденных дефектов столичной Атланты (MACDP) составляет 2,7%. Расчетная фоновая частота выкидышей при клинически признанных беременностях среди населения США в целом составляет от 15% до 20%.

Долутегравир. В исследованиях репродукции животных при применении долутегавира не наблюдалось неблагоприятных исходов развития. [см. Данные]. Во время органогенеза у крыс и кроликов системная экспозиция (AUC) долутегавира была меньше, чем (кролики), и примерно в 27 раз (крысы) по сравнению с экспозицией человека при максимальной рекомендуемой дозе для человека (MRHD). В исследовании пренатального и постнатального развития крыс системная экспозиция (AUC) долутегавира у матери примерно в 27 раз превышала экспозицию у людей при MRHD.

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид. В исследованиях на животных не наблюдалось неблагоприятного воздействия на развитие при раздельном введении компонентов эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в период органогенеза при воздействии в 60 и 108 раз (мыши и кролики соответственно) воздействия FTC и при воздействии, равном или 53-кратному. (крысы и кролики соответственно) воздействие TAF при рекомендуемой суточной дозе эмтрицитабина и тенофовира алафенамида [см. Данные (8.1)]. Аналогичным образом не наблюдалось неблагоприятных последствий для развития, когда FTC вводили мышам в период лактации при воздействии примерно в 60 раз больше, чем при рекомендуемой суточной дозе эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Никаких побочных эффектов у потомства не наблюдалось при введении TDF в период лактации при воздействии тенофовира примерно в 14 раз по сравнению с рекомендуемой суточной дозой эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

Данные: *Данные человека:* Эмтрицитабин: Основываясь на проспективных отчетах APR до июля 2015 г. о 2933 случаях применения схем, содержащих FTC, во время беременности (включая 1984 применения в первом триместре и 949 во втором/третьем триместре), не было никакой разницы между FTC и общими врожденными дефектами по сравнению с частотой фоновых врожденных дефектов 2,7% в контрольной популяции США MACDP. Распространенность врожденных дефектов у живорожденных составила 2,4% (95% ДИ: от 1,7% до 3,1%) при применении схем, содержащих FTC, в первом триместре и 2,1% (95% ДИ: 1,3% до 3,2%) при втором/третьем триместре воздействия схем, содержащих FTC.

Данные о животных: Долутегравир: Долутегравир вводили перорально в дозе до 1000 мг на кг массы тела беременным крысам и кроликам с 6-го по 17-й и с 6-го по 18-й дни беременности соответственно, а также крысам с 6-го дня беременности до 20-го дня лактации/послеродового периода. Никаких побочных эффектов не наблюдалось. на эмбрионально-плодовом (крысы и кролики) или пренатальном/постнатальном (крысы) развитии наблюдались вплоть до самой высокой испытанной дозы. Во время органогенеза системная экспозиция (AUC) долутегавира у кроликов была меньше, чем экспозиция у людей при MRHD, а у крыс примерно в 27 раз превышала экспозицию у людей при MRHD. В исследовании пренатального и постнатального развития крыс во время лактации наблюдалось снижение массы тела развивающегося потомства при дозе, токсичной для матери (приблизительно в 27 раз превышающей воздействие на человека при MRHD).

Эмтрицитабин: FTC вводили перорально беременным мышам (250 мг/кг/день, 500 мг/кг/день или 1000 мг/кг/день) и кроликам (100 мг/кг/день, 300 мг/кг/день или 1000 мг /кг/день) через органогенез (с 6 по 15 и с 7 по 19 дни беременности соответственно). В исследованиях эмбриофетальной токсичности, проведенных с FTC на мышах при воздействии (площадь под кривой [AUC]) примерно в 60 раз выше, а у кроликов примерно в 108 раз выше, чем воздействие на человека при рекомендуемой суточной дозе, не наблюдалось значительных токсикологических эффектов. В исследовании пренатального/послеродового развития с FTC мышам вводили дозы до 1000 мг/кг/день; никаких существенных побочных эффектов, непосредственно связанных с препаратом, у потомства не наблюдалось.

подвергается ежедневному воздействию до рождения (*в утробе*) через половую зрелость при ежедневном воздействии (AUC), примерно в 60 раз превышающем воздействие на человека при рекомендуемой суточной дозе.

Тенофовир Алафенамид: TAF вводили перорально беременным крысам (25 мг/кг/сут, 100 мг/кг/сут или 250 мг/кг/сут) и кроликам (10 мг/кг/сут, 30 мг/кг/сут или 100 мг/сут). кг/сутки) через органогенез (на 6-17 и 7-20 дни беременности соответственно). Никаких неблагоприятных эффектов на эмбрион и плод не наблюдалось у крыс и кроликов при воздействии TAF, примерно аналогичном (крысы) и в 53 раза превышающему (кролики) воздействию на человека при рекомендуемой суточной дозе эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. TAF быстро превращается в тенофовир; наблюдаемая экспозиция тенофовира у крыс и кроликов была в 59 (крысы) и 93 (кролики) раз выше, чем экспозиция тенофовира у человека в рекомендуемой суточной дозе. Поскольку TAF быстро превращается в тенофовир, и после введения TAF наблюдалось более низкое воздействие тенофовира на крыс и мышей по сравнению с введением тенофовира дизопроксила фумарата (TDF, еще одно пролекарство для тенофовира), исследование пре-/постнатального развития у крыс проводилось только с TDF. Дозы до 600 мг/кг/день вводили в период лактации; никаких побочных эффектов у потомства не наблюдалось на 7-й день беременности [и 20-й день лактации] при воздействии тенофовира примерно в 14 [21] раз выше, чем у людей при рекомендуемой суточной дозе эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

8.2 Лактация

Сводка рисков: Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют ВИЧ-1-инфицированным матерям не кормить своих детей грудью, чтобы избежать риска постнатальной передачи ВИЧ-1.

Неизвестно, влияют ли таблетки долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид на выработку молока или на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Из-за возможности (1) передачи ВИЧ-1 (у ВИЧ-отрицательных младенцев), (2) развития резистентности к вирусу (у ВИЧ-положительных младенцев) и (3) побочных реакций у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, подобных тем, которые наблюдаются у взрослых, поручите матерям не кормить грудью, если они получают таблетки долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид.

Долутеграбир: неизвестно, присутствует ли долутеграбир в грудном молоке человека, влияет ли он на выработку грудного молока или оказывает влияние на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. При введении лактирующим крысам долутеграбир присутствовал в молоке. [см. Данные].

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: Было показано, что FTC присутствует в грудном молоке человека; неизвестно, присутствует ли TAF в грудном молоке человека [см. Данные (8.2)]. Было показано, что тенофовир присутствует в молоке лактирующих крыс и макак-резусов после введения TDF. [см. Данные (8.2)]. Неизвестно, может ли TAF присутствовать в молоке животных. Хотя неизвестно, присутствует ли TAF в грудном молоке человека, было показано, что FTC присутствует в грудном молоке человека. [см. Данные (8.2)].

Данные: *Данные человека:* Эмтрицитабин : Образцы грудного молока, полученные от пяти ВИЧ-1-инфицированных матерей, показывают, что эмтрицитабин присутствует в грудном молоке. Младенцы на грудном вскармливании, матери которых лечатся эмтрицитабином, могут подвергаться риску развития резистентности вируса к эмтрицитабину. Другие связанные с эмтрицитабином риски у младенцев, находящихся на грудном вскармливании матерями, получающими эмтрицитабин, неизвестны.

*Данные о животных:***Долутеграви́р:** Долутеграви́р был основным связанным с лекарственным средством компонентом, выделяемым в молоко лактирующих крыс после однократного перорального приема 50 мг на кг массы тела на 10-й день лактации, при этом концентрации в молоке примерно в 1,3 раза превышали концентрации в плазме матери, наблюдаемые через 8 часов после введения дозы.

Тенофовир Алафенамид: Исследования на крысах и обезьянах показали, что тенофовир секретируется в молоко. Тенофовир экскретировался в молоко лактирующих крыс после перорального введения TDF (до 600 мг/кг/день) на уровне примерно до 24% от средней концентрации в плазме у животных, получавших самые высокие дозы, на 11-й день лактации.*[см. Данные (8.1)].* Тенофовир проникал в молоко лактирующих обезьян после однократного подкожного введения (30 мг/кг) дозы тенофовира в концентрациях примерно до 4% концентрации в плазме, что приводило к экспозиции (AUC) примерно 20% экспозиции в плазме.

8.4 Использование в педиатрии

Таблетки долутеграви́р, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид следует назначать только педиатрическим пациентам с массой тела не менее 40 кг, поскольку они представляют собой комбинацию с фиксированной дозой, которую нельзя корректировать. Безопасность и эффективность были установлены для отдельных компонентов в этой весовой группе.

8.5 Гериатрическое использование

Долутеграви́р: Клинические испытания долутеграви́ра не включали достаточное количество субъектов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить, реагируют ли они иначе, чем более молодые люди. В целом следует соблюдать осторожность при назначении долутеграви́ра пожилым пациентам из-за более частого снижения функции печени, почек или сердца, а также сопутствующих заболеваний или другой медикаментозной терапии.*[см. Клиническую фармакологию (12.3)].*

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: В клинических испытаниях 80 из 97 участников в возрасте 65 лет и старше получали FTC + TAF и EVG + COBI. Различий в безопасности или эффективности между пожилыми субъектами и взрослыми в возрасте от 18 до 65 лет не наблюдалось.

8.6 Печеночная недостаточность

Коррекция дозы долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках не рекомендуется у пациентов с легкой (класс А по Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью. Влияние тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) на фармакокинетику долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида не изучалось. Поэтому таблетки долутеграви́р, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид не рекомендуются для применения у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью.*[см. Клиническую фармакологию (12.3)].*

8.7 Почечная недостаточность

Таблетки долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида не рекомендуются пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (расчетный клиренс креатинина ниже 30 мл в минуту), поскольку таблетки долутеграви́р, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид представляют собой комбинацию с фиксированной дозой и дозировка отдельных компонентов не может быть скорректирована. . Коррекция дозы долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках не рекомендуется пациентам с

легкая или умеренная почечная недостаточность (оценочный клиренс креатинина больше или равен 30 мл в минуту)[см. раздел «Способ применения и дозы» (2.3) и «Клиническая фармакология» (12.3)].

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Известно специфическое лечение передозировки таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. В случае передозировки следует наблюдать за пациентом и при необходимости применять стандартную поддерживающую терапию.

Долутеграбир:Поскольку долутеграбир сильно связывается с белками плазмы, маловероятно, что он будет в значительной степени удален диализом.

Эмтрицитабин (ФТК):Имеется ограниченный клинический опыт применения доз, превышающих рекомендуемую дозу ФТС. В одном клиническом фармакологическом исследовании однократные дозы ФТС 1200 мг (6-кратная рекомендуемая доза ФТС) вводили 11 субъектам. О тяжелых побочных реакциях не сообщалось. Эффекты более высоких доз неизвестны.

Лечение гемодиализом удаляет примерно 30% дозы ФТС в течение 3-часового периода диализа, начиная с 1,5 часа после введения дозы ФТС (скорость кровотока 400 мл в минуту и скорость потока диализата 600 мл в минуту). Неизвестно, можно ли удалить ФТС с помощью перитонеального диализа.

Тенофовир алафенамид (ТАФ):Имеется ограниченный клинический опыт применения доз, превышающих рекомендуемую дозу ТАФ. Однократная доза 125 мг ТАФ (в 5 раз больше дозы ТАФ в фиксированной комбинации 200 мг/25 мг эмтрицитабина и тенофовира алафенамида) была введена 48 здоровым субъектам; о серьезных побочных реакциях не сообщалось. Эффекты более высоких доз неизвестны. Тенофовир эффективно удаляется гемодиализом с коэффициентом экстракции примерно 54%.

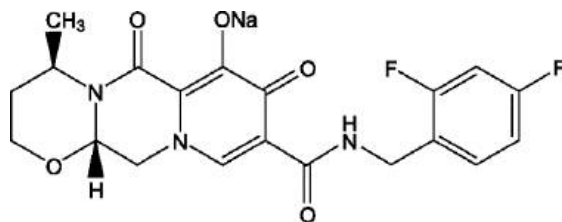
11 ОПИСАНИЕ

Долутеграбир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид в таблетках представляют собой комбинированный препарат с фиксированной дозой, содержащий долутеграбир (DTG), эмтрицитабин (FTC) и тенофовир алафенамид (TAF) для перорального приема.

- DTG, ВИЧ INST.
- FTC, синтетический нуклеозидный аналог цитидина, представляет собой ингибитор обратной транскриптазы нуклеозидного аналога ВИЧ (НИОТ ВИЧ).
- TAF, НИОТ ВИЧ, преобразуется в *естественных условиях* тенофовиру, ациклическому нуклеозидфосфонатному (нуклеотидному) аналогу аденозин-5'-монофосфата.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 52,6 мг долутегравира натрия, что эквивалентно 50 мг долутегравира в свободной кислоте, 200 мг ФТС и 28,04 мг ТАФ, что эквивалентно 25 мг тенофовира алафенамида, и следующие неактивные ингредиенты: кроскармеллоза натрия, лактоза моногидрат, стеарат магния, маннит, микрокристаллическая целлюлоза, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, повидон, крахмалгликолят натрия (картофельный), тальк и диоксид титана.

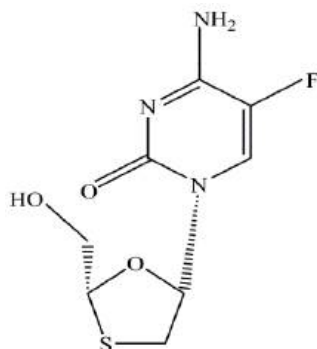
Долутегравир: Химическое название долутегравира натрия: натрий (4R,12aS)-N-[(2,4-дифторбензил)карбамоил]-4-метил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагидро-2H-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазин-7-олата. Молекулярная формула $C_{20}H_{18}F_2N_3NaO_5$ и молекулярная масса 441,37 г на моль (в виде соли). Он имеет следующую структурную формулу:



Долутегравир натрия представляет собой порошок от белого до светло-желтого цвета, слабо растворимый в воде.

Эмтрицитабин: Химическое название FTC: 4-амино-5-фтор-1-[(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-1,3-оксатиолан-5-ил]-2(1H)-пиримидинон. FTC представляет собой (-) энантиомер тиааналога цитидина, который отличается от других аналогов цитидина тем, что содержит фтор в 5-м положении.

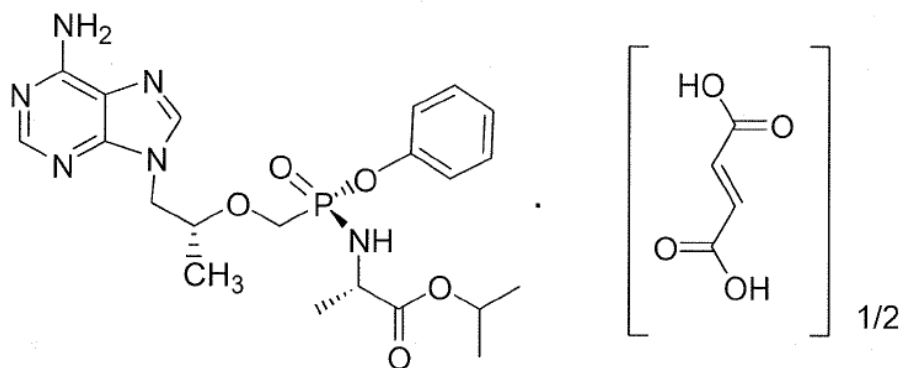
FTC имеет молекулярную формулу $C_8H_{10}FN_3O_3S$ и молекулярной массой 247,25 и имеет следующую структурную формулу:



FTC представляет собой порошок от белого до почти белого цвета с растворимостью приблизительно 112 мг/мл в воде при 25°C.

Тенофовир Алафенамид: Химическое название лекарственного вещества тенофовира алафенамида фумарата: 9-[(R)-2-[[[(S)-{[(S)-1-(изопропоксикарбонил)этил]амино}феноксифосфинил]метокси]пропил]аденингеми. фумарат.

Тенофовира алафенамида фумарат имеет молекулярную формулу $C_{21}H_{29}O_5N_6P \cdot 1/2(C_4H_4O_4)$ и молекулярной массой 534,5 и имеет следующую структурную формулу:



Тенофовира алафенамида фумарат представляет собой порошок от белого до почти белого или светло-коричневого цвета с растворимостью 4,7 мг/мл в воде при 20°C.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид в таблетках представляют собой фиксированную комбинацию антиретровирусных препаратов долутегравира (DTG), эмтрицитабина (FTC) и тенофовира алафенамида (TAF). [см. Микробиология (12.4)].

12.2 Фармакодинамика

Долутегравир: Влияние на электрокардиограмму: В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании 42 здоровых субъекта получали однократную пероральную дозу плацебо, 250 мг суспензии долутегравира (воздействие примерно в 3 раза превышает дозу 50 мг один раз в день в равновесном состоянии) и моксифлоксацин 400 мг (активный контроль) в случайной последовательности. После корректировки исходного уровня и плацебо максимальное среднее изменение интервала QTc на основе метода коррекции Фридеричии (QTcF) для долутегравира составило 2,4 мс (1-сторонний 95% верхний ДИ: 4,9 мс). Долутегравир не удлинял интервал QTc в течение 24 часов после приема.

Влияние на функцию почек: Влияние долутегравира на функцию почек оценивали в открытом рандомизированном параллельном плацебо-контролируемом исследовании с 3 группами у здоровых добровольцев (n = 37), получавших долутегравир 50 мг 1 раз в сутки (n = 12), долутегравир 50 мг. мг два раза в день (n = 13) или плацебо один раз в день (n = 12) в течение 14 дней. Снижение клиренса креатинина, определяемое по 24-часовому сбору мочи, наблюдалось при применении обеих доз долутегравира после 14 дней лечения у субъектов, получавших 50 мг один раз в сутки (снижение на 9%) и 50 мг два раза в сутки (снижение на 13%). . Ни одна из доз долутегравира не оказала существенного влияния на фактическую скорость клубочковой фильтрации (определяемую по клиренсу исследуемого препарата, йогексола) или эффективный почечный плазмоток (определяемый по клиренсу исследуемого препарата, пара-аминогиппурата) по сравнению с плацебо.

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: Электрофизиология сердца: В тщательном исследовании QT/QTc у 48 здоровых добровольцев TAF в рекомендуемой дозе или в дозе, примерно в 5 раз превышающей рекомендуемую, не влиял на интервал QT/QTc и не удлинял интервал PR. Влияние другого компонента эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, FTC или комбинации FTC и TAF на интервал QT неизвестно.

12.3 Фармакокинетика

Долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: Долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид из комбинированных таблеток (50 мг/200 мг/25 мг) были сопоставимы с таковыми из препарата ТИВИКАЙ® (таблетки ViiV USA (содержащие долутегравир 50 мг) и DESCOVY® (таблетки Gilead Sciences, Inc. USA (содержащие эмтрицитабин 200 мг и тенофовир алафенамид 25 мг)), соответственно, при однократном введении здоровым субъектам натощак и после еды.

Всасывание, распределение, метаболизм и выведение: Долутегравир: После перорального приема долутегравира пиковые концентрации в плазме крови наблюдались через 2–3 часа после приема. При приеме один раз в сутки фармакокинетическое равновесное состояние достигается примерно в течение 5 дней со средними коэффициентами накопления для AUC, $C_{\text{Максимум}}$ и $C_{24 \text{ часа}}$ от 1,2 до 1,5. Долутегравир является субстратом P-гр. в *пробирке*. Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена. Долутегравир можно принимать независимо от приема пищи. Пища увеличивала степень всасывания и замедляла скорость всасывания долутегравира. Прием пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров увеличивает AUC долутегравира ($_{(0-\infty)}$) на 33%, 41% и 66%; повышенный $C_{\text{Максимум}}$ на 46%, 52% и 67%; и пролонгированный $T_{\text{Максимум}}$ до 3, 4 и 5 часов из 2 часов натощак соответственно. Долутегравир в высокой степени связывается (более или равно 98,9%) с белками плазмы человека на основе *в естественных условиях* данные и связывание не зависят от концентрации долутегравира в плазме. Кажущийся объем распределения (V_d/F) после приема 50 мг один раз в сутки оценивается в 17,4 л на основании популяционного фармакокинетического анализа.

Долутегравир имеет конечный период полувыведения примерно 14 часов и кажущийся клиренс (CL/F) 1,0 л в час на основании популяционных фармакокинетических анализов.

Долутегравир в основном метаболизируется через UGT1A1 с некоторым участием CYP3A. После однократного перорального приема [^{14}C] долутегравир, 53% общей пероральной дозы выводилось в неизменном виде с калом. Тридцать один процент от общей пероральной дозы выводится с мочой и представлен эфирным глюкуронидом долутегравира (18,9% от общей дозы), метаболитом, образующимся при окислении бензильного углерода (3,0% от общей дозы), и его гидролитическим азотом. -продукт деалкилирования (3,6% от общей дозы). Почечная элиминация неизменного препарата была низкой (менее 1% дозы).

В мета-анализе испытаний на здоровых субъектах у субъектов с генотипами UGT1A1 ($n = 7$), обуславливающими плохой метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был на 32% ниже, а AUC на 46% выше по сравнению с субъектами с генотипами, связанными с нормальным метаболизмом посредством UGT1A1 ($n = 41$).

Фармакокинетические свойства долутегравира оценивались у здоровых взрослых и ВИЧ-1-инфицированных взрослых. Воздействие долутегравира в целом было сходным между здоровыми субъектами и субъектами, инфицированными ВИЧ-1. Нелинейная экспозиция долутегравира после приема 50 мг два раза в день по сравнению с приемом 50 мг один раз в день у ВИЧ-1-инфицированных субъектов (таблица 4) была связана с использованием метаболических индукторов в фоновых антиретровирусных режимах у субъектов, получавших долутегравир в дозе 50 мг два раза в день. в клинических испытаниях. В этих исследованиях долутегравир принимали независимо от приема пищи.

Таблица 4. Оценка стационарных фармакокинетических параметров долутегравира у ВИЧ-1-инфицированных взрослых

Параметр	50 мг один раз в день Среднее	50 мг дважды в день Среднее
	геометрическое ^а (%РЕЗЮМЕ)	геометрическое ^б (%РЕЗЮМЕ)
AUC ₍₀₋₂₄₎ (МКГ•Ч/мл)	53,6 (27)	75,1 (35)
C _{Максимум} (МКГ/мл)	3,67 (20)	4,15 (29)
C _{мин} (МКГ/мл)	1,11 (46)	2,12 (47)

^а Основано на популяционном фармакокинетическом анализе с использованием данных SPRING-1 и SPRING-2.

^б Основано на популяционном фармакокинетическом анализе с использованием данных VIKING (ING112961) и VIKING-3.

Цереброспинальная жидкость (ЦСЖ): У 12 пациентов, ранее не получавших лечения, принимавших долутеграви́р в дозе 50 мг в день плюс абакавир/ламивудин, медиана концентрации долутеграви́ра в ЦСЖ составила 13,2 нг/мл (диапазон: от 3,74 нг/мл до 18,3 нг/мл) через 2–6 часов после введения дозы после 16 недель лечения. . Клиническая значимость этого вывода не установлена.

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид. Фармакокинетические (ФК) свойства компонентов эмтрицитабина и тенофовира алафенамида представлены в таблице 5. Параметры фармакокинетики многократных доз FTC и TAF и его метаболита тенофовира представлены в таблице 6.

Таблица 5. Фармакокинетические свойства компонентов эмтрицитабина и тенофовира алафенамида

	Эмтрицитабин	Тенофовир Алафенамид
Поглощение		
T _{Максимум} (час)	3	1
Влияние жирной пищи (по сравнению с голоданием) ^а	Отношение AUC = 0,91 (0,89, 0,93) C _{Максимум} Отношение = 0,74 (0,69, 0,78)	Соотношение AUC = 1,75 (1,64, 1,88) C _{Максимум} Соотношение = 0,85 (0,75, 0,95)
Распределение		
% связывается с белками плазмы человека	< 4	~ 80
Источник данных о связывании с белками	<i>В пробирке</i>	<i>ex vivo</i>
Соотношение крови и плазмы	0,6	1,0
Метаболизм		
Метаболизм	Существенно не метаболизируется	Катепсин А6(НБМС) CES1 (гепатоциты) CYP3A (минимальный)
Ликвидация		
Основной путь ликвидации	Клубочковая фильтрация и активная канальцевая секреция	Метаболизм (> 80% пероральной дозы)
T _{1/2} (час) ^с	10	0,51
% дозы выводится с мочой ^г	70	< 1,0
% дозы, выводимой с калом ^г	13,7	31,7

PBMS = мононуклеарные клетки периферической крови; CES1 = карбоксиэстераза 1

^а Значения относятся к среднему геометрическому соотношению [прием пищи с высоким содержанием жиров/натошак] в параметрах фармакокинетики и (90% доверительный интервал). Калорийность/жирность еды = ~800 ккал, 50% жирности.

^б *В естественных условиях*, TAF гидролизуеться внутри клеток с образованием тенофовира (основной метаболит), который фосфорилируется до активного метаболита, тенофовира дифосфата. *В пробирке* исследования показали

что TAF метаболизируется до тенофовира под действием катепсина А в РВМС и макрофагах; и CES1 в гепатоцитах. При одновременном применении с умеренным индуктором CYP3A эфавирензом экспозиция TAF не влияла.

- С $t_{1/2}$ значения относятся к среднему терминальному периоду полувыведения из плазмы. Обратите внимание, что фармакологически активный метаболит, тенофовира дифосфат, имеет период полураспада от 150 до 180 часов в РВМС. Дозирование в исследованиях баланса массы: FTC (введение однократной дозы [14 C] эмтрицитабин после многократного приема эмтрицитабина в течение десяти дней); TAF (однократное введение [14 C] тенофовир алафенамид).

Таблица 6. Фармакокинетические параметры многократного приема эмтрицитабина, тенофовира алафенамида и его метаболита тенофовира после перорального приема с пищей у ВИЧ-инфицированных взрослых

Параметр Среднее (CV%)	Эмтрицитабин ^а	Тенофовир Алафенамид ^б	Тенофовир ^с
^С Максимум (микрограмм на мл)	2,1 (20,2)	0,16 (51,1)	0,02 (26,1)
AUC ₀₋₂₄ (микрограмм•час на мл)	11,7 (16,6)	0,21 (71,8)	0,29 (27,4)
Свпадина (микрограмм на мл)	0,10 (46,7)	нет данных	0,01 (28,5)

CV = коэффициент вариации; NA = не применимо

- ^а Из интенсивного фармакокинетического анализа фазы 2 у ВИЧ-инфицированных взрослых, получавших FTC + TAF и EVG + COBI.
- ^б Из популяционного фармакокинетического анализа в двух испытаниях ранее не получавших лечения взрослых с инфекцией ВИЧ-1, получавших FTC + TAF с EVG + COBI (N = 539).
- ^с Из популяционного фармакокинетического анализа в двух испытаниях ранее не получавших лечения взрослых с инфекцией ВИЧ-1, получавших FTC + TAF с EVG + COBI (N = 841).

Влияние пищи на пероральное всасывание долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида: На фармакокинетику долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира прием пищи не влияет, поэтому таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида можно принимать независимо от приема пищи.

Конкретные группы населения: Пациенты с печеночной недостаточностью: Долутегравир: В исследовании, в котором сравнивали 8 пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по Чайлд-Пью) с 8 здоровыми людьми из контрольной группы, экспозиция долутегравира после однократной дозы 50 мг была одинаковой между 2 группами. Влияние тяжелой печеночной недостаточности (класс С по Чайлд-Пью) на фармакокинетику долутегравира не изучалось.

Эмтрицитабин: Фармакокинетика FTC у пациентов с печеночной недостаточностью не изучалась; однако FTC в значительной степени не метаболизируется ферментами печени, поэтому влияние на печеночную недостаточность следует ограничить.

Тенофовир Алафенамид: Клинически значимых изменений фармакокинетики тенофовира у пациентов с печеночной недостаточностью не наблюдалось у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (классы А и В по Чайлд-Пью).

Пациенты с почечной недостаточностью: Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида не рекомендуются пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (расчетный клиренс креатинина ниже 30 мл в минуту), поскольку таблетки долутегравира, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид представляют собой комбинацию с фиксированной дозой и дозировка отдельных компонентов не может быть скорректирована. [см. Дозировка и администрация (2.3)].

Коинфекция гепатита В (HBV) и/или вируса гепатита С (HCV): Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: Фармакокинетика FTC и TAF не была полностью оценена у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С.

Долутеграви́р: Популяционный анализ с использованием объединенных фармакокинетических данных исследований у взрослых не показал клинически значимого влияния коинфекции ВГС на фармакокинетику долутегравира. Имелись ограниченные данные о коинфекции ВГВ.

Пол и раса: **Долутеграви́р:** Популяционный анализ с использованием объединенных фармакокинетических данных исследований на взрослых показал, что пол или раса не оказывали клинически значимого влияния на экспозицию долутегравира.

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: На основании популяционных фармакокинетических анализов коррекция дозы в зависимости от пола или расы не рекомендуется.

Гериатрические пациенты: **Долутеграви́р:** Популяционный анализ с использованием объединенных фармакокинетических данных исследований у взрослых показал, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику долутегравира.

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: Фармакокинетика FTC и TAF у пожилых людей (65 лет и старше) полностью не оценивалась. Популяционный фармакокинетический анализ ВИЧ-инфицированных субъектов в исследованиях фазы 2 и фазы 3 FTC + TAF и EVG + COBI показал, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на экспозицию TAF до 75 лет. [см. Использование в определенных группах населения (8.5)].

Педиатрические пациенты: Таблетки долутеграви́р, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид не следует назначать детям с массой тела менее 40 кг (88 фунтов).

Долутеграви́р: Фармакокинетика долутегравира у ВИЧ-1-инфицированных детей (n = 14) с массой тела не менее 40 кг была аналогична таковой у ВИЧ-инфицированных взрослых, получавших долутеграви́р в дозе 50 мг 1 раз в сутки (таблица 7). [см. клинические исследования (14.2)].

Таблица 7. **Стационарные фармакокинетические параметры долутеграви́ра у детей**

Вес (н)	Доза Долутеграви́р	Оценка фармакокинетических параметров долутеграви́ра		
		Среднее геометрическое (%CV)		
		^{Смаксимум} (мкг/мл)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (мкг·ч/мл)	C ₂₄ (мкг/мл)
≥ 40 кг (n = 14)	50 мг раз в день	3,89 (43)	50,1 (53)	0,99 (66)

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: Воздействие FTC и TAF у 24 детей в возрасте от 12 до 18 лет, получавших FTC + TAF и EVG + COBI, было снижено (на 23% для AUC) по сравнению с воздействием, достигнутым у взрослых, ранее не получавших лечения, после введения этого режима дозирования. [см. *Использование в определенных группах населения (8.4)*]. Эти различия в воздействии не считаются клинически значимыми на основе взаимосвязи между воздействием и реакцией.

Испытания лекарственного взаимодействия: Описанные испытания лекарственного взаимодействия проводились с долутегавиром, эмтрицитабином и/или тенофовиром алафенамидом в качестве отдельных препаратов; не проводилось исследований лекарственного взаимодействия с использованием комбинации фиксированных доз долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

Долутегавир: Были проведены испытания лекарственного взаимодействия с долутегавиром и другими препаратами, которые, вероятно, будут применяться одновременно или обычно используются в качестве зондов для фармакокинетических взаимодействий. Влияние долутегавира на экспозицию одновременно принимаемых препаратов обобщено в Таблице 8, а влияние одновременно принимаемых препаратов на экспозицию долутегавира представлено в Таблице 9.

Рекомендации по дозировке или режиму в результате установленных и других потенциально значимых лекарственных взаимодействий с долутегавиром представлены в таблице 3. [см. *Лекарственные взаимодействия (7.3)*].

Таблица 8. Краткое изложение влияния долутегавира на фармакокинетику совместно принимаемых препаратов

Совместное применение препарата(ов) и доза (ы)	Доза Долутегавир	Н	Отношение среднего геометрического (90% ДИ) Фармакокинетические параметры одновременно вводимого препарата с/без Долутегавир Нет эффекта = 1,00		
			<small>Смаксимум</small>	AUC	Стили C₂₄
Даклатасвир 60 мг один раз в день	50 мг раз в день	12	1,03 (от 0,84 до 1,25)	0,98 (от 0,83 до 1,15)	1,06 (от 0,88 до 1,29)
Этинилэстрадиол 0,035 мг	50 мг дважды в день	15	0,99 (от 0,91 до 1,08)	1,03 (от 0,96 до 1,11)	1,02 (от 0,93 до 1,11)
Метформин 500 мг два раза в день	50 мг раз в день	15 _a	1,66 (от 1,53 до 1,81)	1,79 (от 1,65 до 1,93)	–
Метформин 500 мг два раза в день	50 мг дважды в день	15 _a	2,11 (от 1,91 до 2,33)	2,45 (от 2,25 до 2,66)	–
метадон от 16 до 150 мг	50 мг дважды в день	11	1,00 (от 0,94 до 1,06)	0,98 (от 0,91 до 1,06)	0,99 (от 0,91 до 1,07)
Мидазолам 3 мг	25 мг раз в день	10	–	0,95 (от 0,79 до 1,15)	–
Норелгестромин 0,25 мг	50 мг дважды в день	15	0,89 (от 0,82 до 0,97)	0,98 (от 0,91 до 1,04)	0,93 (от 0,85 до 1,03)
Рилпивирин 25 мг один раз в день	50 мг раз в день	16	1,10 (от 0,99 до 1,22)	1,06 (от 0,98 до 1,16)	1,21 (от 1,07 до 1,38)
Тенофовир дизопроксил фумарат 300 мг один раз в день	50 мг раз в день	15	1,09 (от 0,97 до 1,23)	1,12 (от 1,01 до 1,24)	1,19 (от 1,04 до 1,35)

аКоличество субъектов представляет максимальное количество субъектов, которые были оценены.

Таблица 9. Краткое изложение влияния одновременно принимаемых препаратов на фармакокинетику долутегравира

Совместное применение препарата(ов) и доза (ы)	Доза Долутегравира	Н	Отношение среднего геометрического (90% ДИ) фармакокинетических параметров долутегравира с/без совместно вводимых препаратов Нет эффекта = 1,00		
			<small>Смаксимум</small>	AUC	Стили C₂₄
Атазанавир 400 мг один раз в день	30 мг раз в день	12	1,50 (от 1,40 до 1,59)	1,91 (от 1,80 до 2,03)	2,80 (от 2,52 до 3,11)
Атазанавир/ритонавир 300 мг/100 мг один раз в день	30 мг раз в день	12	1,34 (от 1,25 до 1,42)	1,62 (от 1,50 до 1,74)	2,21 (от 1,97 до 2,47)
Дарунавир/ритонавир 600 мг/100 мг два раза в день	30 мг раз в день	15	0,89 (от 0,83 до 0,97)	0,78 (от 0,72 до 0,85)	0,62 (от 0,56 до 0,69)
Эфавиренц 600 мг один раз в день	50 мг раз в день	12	0,61 (от 0,51 до 0,73)	0,43 (от 0,35 до 0,54)	0,25 (от 0,18 до 0,34)
Этравирин 200 мг два раза в день	50 мг раз в день	16	0,48 (от 0,43 до 0,54)	0,29 (от 0,26 до 0,34)	0,12 (от 0,09 до 0,16)
Этравирин + дарунавир/ритонавир 200 мг + 600 мг/100 мг два раза в день	50 мг раз в день	9	0,88 (от 0,78 до 1,00)	0,75 (от 0,69 до 0,81)	0,63 (от 0,52 до 0,76)
Этравирин + лопинавир/ритонавир 200 мг + 400 мг/100 мг два раза в день	50 мг раз в день	8	1,07 (от 1,02 до 1,13)	1,11 (от 1,02 до 1,20)	1,28 (от 1,13 до 1,45)
Фосампренавир/ритонавир 700 мг/100 мг два раза в день	50 мг раз в день	12	0,76 (от 0,63 до 0,92)	0,65 (от 0,54 до 0,78)	0,51 (от 0,41 до 0,63)
Лопинавир/ритонавир 400 мг/100 мг два раза в день	30 мг раз в день	15	1,00 (от 0,94 до 1,07)	0,97 (от 0,91 до 1,04)	0,94 (от 0,85 до 1,05)
Рилпивирин 25 мг один раз в день	50 мг раз в день	16	1,13 (от 1,06 до 1,21)	1,12 (от 1,05 до 1,19)	1,22 (от 1,15 до 1,30)
Тенофовир 300 мг один раз в день	50 мг раз в день	15	0,97 (от 0,87 до 1,08)	1,01 (от 0,91 до 1,11)	0,92 (от 0,82 до 1,04)
Типранавир/ритонавир 500 мг/200 мг два раза в день	50 мг раз в день	14	0,54 (от 0,50 до 0,57)	0,41 (от 0,38 до 0,44)	0,24 (от 0,21 до 0,27)
Антацид (МААЛОКС®) одновременный администрация	50 мг Разовая доза	16	0,28 (от 0,23 до 0,33)	0,26 (от 0,22 до 0,32)	0,26 (от 0,21 до 0,31)
Антацид (МААЛОКС) через 2 ч после приема долутегравира	50 мг Разовая доза	16	0,82 (от 0,69 до 0,98)	0,74 (от 0,62 до 0,90)	0,70 (от 0,58 до 0,85)

Боцепревир 800 мг каждые 8 часов	50 мг раз в день	13	1,05 (от 0,96 до 1,15)	1,07 (от 0,95 до 1,20)	1,08 (от 0,91 до 1,28)
Карбонат кальция 1200 мг одновременный администрация (натоцак)	50 мг Разовая доза	12	0,63 (от 0,50 до 0,81)	0,61 (от 0,47 до 0,80)	0,61 (от 0,47 до 0,80)
Карбонат кальция 1200 мг одновременный администрация (фед)	50 мг Разовая доза	11	1,07 (от 0,83 до 1,38)	1,09 (от 0,84 до 1,43)	1,08 (от 0,81 до 1,42)
Карбонат кальция 1200 мг через 2 ч после приема долутегравира	50 мг Разовая доза	11	1,00 (от 0,78 до 1,29)	0,94 (от 0,72 до 1,23)	0,90 (от 0,68 до 1,19)
Карбамазепин 300 мг два раза в день	50 мг раз в день	16 ^с	0,67 (от 0,61 до 0,73)	0,51 (от 0,48 до 0,55)	0,27 (от 0,24 до 0,31)
Даклатасвир 60 мг один раз в день	50 мг раз в день	12	1,29 (от 1,07 до 1,57)	1,33 (от 1,11 до 1,59)	1,45 (от 1,25 до 1,68)
Фумарат железа 324 мг одновременный администрация (натоцак)	50 мг Разовая доза	11	0,43 (от 0,35 до 0,52)	0,46 (от 0,38 до 0,56)	0,44 (от 0,36 до 0,54)
Фумарат железа 324 мг одновременный администрация (фед)	50 мг Разовая доза	11	1,03 (от 0,84 до 1,26)	0,98 (от 0,81 до 1,20)	1,00 (от 0,81 до 1,23)
Фумарат железа 324 мг через 2 ч после приема долутегравира	50 мг Разовая доза	10	0,99 (от 0,81 до 1,21)	0,95 (от 0,77 до 1,15)	0,92 (от 0,74 до 1,13)
Мультивитамины (один раз в день®) одновременный администрация	50 мг Разовая доза	16	0,65 (от 0,54 до 0,77)	0,67 (от 0,55 до 0,81)	0,68 (от 0,56 до 0,82)
Омепразол 40 мг один раз в день	50 мг Разовая доза	12	0,92 (от 0,75 до 1,11)	0,97 (от 0,78 до 1,20)	0,95 (от 0,75 до 1,21)
преднизолон 60 мг один раз в день с постепенным снижением	50 мг раз в день	12	1,06 (от 0,99 до 1,14)	1,11 (от 1,03 до 1,20)	1,17 (от 1,06 до 1,28)
Рифампин ^а 600 мг один раз в день	50 мг дважды в день	11	0,57 (от 0,49 до 0,65)	0,46 (от 0,38 до 0,55)	0,28 (от 0,23 до 0,34)
Рифампин ^б 600 мг один раз в день	50 мг дважды в день	11	1,18 (от 1,03 до 1,37)	1,33 (от 1,15 до 1,53)	1,22 (от 1,01 до 1,48)
Рифабутин 300 мг один раз в день	50 мг раз в день	9	1,16 (от 0,98 до 1,37)	0,95 (от 0,82 до 1,10)	0,70 (от 0,57 до 0,87)

- ^а Для сравнения рифампин принимается с долутегравиrom 50 мг два раза в день по сравнению с долутегравиrom 50 мг два раза в день.
- ^б Для сравнения рифампин принимается с долутегравиrom 50 мг два раза в день по сравнению с долутегравиrom 50 мг один раз в день.
- ^с Количество субъектов представляет максимальное количество субъектов, которые были оценены.

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: Влияние одновременно принимаемых препаратов на экспозицию TAF показано в таблице 10, а влияние эмтрицитабина и тенофовира алафенамида или его компонентов на экспозицию совместно применяемых препаратов показано в таблице 11 [эти исследования проводились с фиксированными дозами эмтрицитабина и тенофовира алафенамида или компоненты фиксированной

дозы эмтрицитабина и тенофовира алафенамида (FTC или TAF), вводимых отдельно].
Информацию о клинических рекомендациях см. см. *Лекарственные взаимодействия (7)*.

Таблица 10. Лекарственные взаимодействия: изменения фармакокинетических параметров TAF в присутствии

Совместное применение препарата(ов)^а

Совместно управляемый Лекарство	Совместное применение препарата(ов) Дозировка (один раз в день) (мг)	Тенофовир Алафенамид Дозировка (раз в день) (мг)	Н	Среднее соотношение фармакокинетических параметров TAF (90% ДИ); Нет эффекта = 1,00		
				С _{Максимум}	AUC	С _{мин}
Атазанавир	300 (+ 100 ритонавир)	10	10	1,77 (1,28, 2,44)	1,91 (1,55, 2,35)	Северная Каролина
Кобицистат	150	8	12	2,83 (2,20, 3,65)	2,65 (2,29, 3,07)	Северная Каролина
Дарунавир	800 (+ 150 кобицистат)	25 ^б	11	0,93 (0,72, 1,21)	0,98 (0,80, 1,19)	Северная Каролина
Дарунавир	800 (+ 100 ритонавир)	10	10	1,42 (0,96, 2,09)	1,06 (0,84, 1,35)	Северная Каролина
Эфавиренц	600	40 ^б	11	0,78 (0,58, 1,05)	0,86 (0,72, 1,02)	Северная Каролина
Лопинавир	800 (+ 200 ритонавир)	10	10	2,19 (1,72, 2,79)	1,47 (1,17, 1,85)	Северная Каролина
Рилпивирин	25	25	17	1,01 (0,84, 1,22)	1,01 (0,94, 1,09)	Северная Каролина
сертралин	50 (дозировка как разовая доза)	10 ^с	19	1,00 (0,86, 1,16)	0,96 (0,89, 1,03)	Северная Каролина

NC = не рассчитано

- а Все исследования взаимодействия проводились на здоровых добровольцах.
б Исследование проводилось с эмтрицитабином и тенофовиром алафенамидом (FTC/
с TAF). Исследование проводилось с FTC + TAF с EVG + COBI.

Таблица 11. Лекарственные взаимодействия: изменения фармакокинетических параметров при совместном введении лекарственного средства в присутствии эмтрицитабина и тенофовира алафенамида или отдельных компонентов^а

Совместно управляемый Лекарство	Совместно управляемый Препарат(ы) Дозировка (один раз в день) (мг)	Тенофовир Алафенамид Дозировка (раз в день) (мг)	Н	Среднее соотношение одновременно принимаемого препарата ФК параметры (90% ДИ); Нет эффекта = 1,00		
				С _{Максимум}	AUC	С _{мин}
Атазанавир	300 + 100 ритонавир	10	10	0,98 (0,89, 1,07)	0,99 (0,96, 1,01)	1,00 (0,96, 1,04)
Дарунавир	800 + 150 кобицистат	25 ^б	11	1,02 (0,96, 1,09)	0,99 (0,92, 1,07)	0,97 (0,82, 1,15)
Дарунавир	800 + 100	10	10	0,99	1,01	1,13

	ритонавир			(0,91, 1,08)	(0,96, 1,06)	(0,95, 1,34)
Долутегравир	50 мг	10	10	1,15 (1,04, 1,27)	1,02 (0,97, 1,08)	1,05 (0,97, 1,13)
Лопинавир	800 + 200 ритонавир	10	10	1,00 (0,95, 1,06)	1,00 (0,92, 1,09)	0,98 (0,85, 1,12)
Мидазолам ^с	2,5 (разовая доза, устно)	25	18	1,02 (0,92, 1,13)	1,13 (1,04, 1,23)	Северная Каролина
	1 (разовая доза, внутривенно)			0,99 (0,89, 1,11)	1,08 (1,04, 1,14)	Северная Каролина
Рилпивирин	25	25	16	0,93 (0,87, 0,99)	1,01 (0,96, 1,06)	1,13 (1,04, 1,23)
сертралин	50 (дозировка как Разовая доза)	10г	19	1,14 (0,94, 1,38)	0,93 (0,77, 1,13)	Северная Каролина

NC = не рассчитано

- а Все исследования взаимодействия проводились на здоровых добровольцах.
- б Исследование проводилось с эмтрицитабином и тенофовиром алафенамидом (FTC/TAF).
- с Чувствительный субстрат CYP3A4.
- г Исследование проводилось с FTC + TAF с EVG + COBI.

12.4 Микробиология

Механизм действия: Долутегравир: Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным центром интегразы и блокируя стадию переноса цепи ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), которая необходима для цикла репликации ВИЧ. Биохимические анализы переноса цепи с использованием очищенной интегразы ВИЧ-1 и предварительно обработанной ДНК-субстрата привели к IC₅₀ значения 2,7 нМ и 12,6 нМ.

Эмтрицитабин: FTC, синтетический нуклеозидный аналог цитидина, фосфорилируется клеточными ферментами с образованием 5'-трифосфата эмтрицитабина. Эмтрицитабин 5'-трифосфат ингибирует активность обратной транскриптазы ВИЧ-1, конкурируя с природным субстратом дезоксицитидин 5'-трифосфатом и встраиваясь в зарождающуюся вирусную ДНК, что приводит к обрыву цепи. Эмтрицитабин 5'-трифосфат является слабым ингибитором ДНК-полимераз млекопитающих α, β, ε и митохондриальной ДНК-полимеразы γ.

Тенофовир Алафенамид: TAF представляет собой фосфоноамидатное пролекарство тенофовира (аналог 2'-дезоксиаденозинмонофосфата). Плазменное воздействие TAF позволяет проникать в клетки, а затем TAF внутриклеточно превращается в тенофовир посредством гидролиза катепсином А. Затем тенофовир фосфорилируется клеточными киназами до активного метаболита тенофовира дифосфата. Тенофовира дифосфат ингибирует репликацию ВИЧ-1 за счет включения в вирусную ДНК обратной транскриптазы ВИЧ, что приводит к обрыву цепи ДНК.

Тенофовир обладает активностью против ВИЧ-1. Исследования на клеточных культурах показали, что и тенофовир, и FTC могут полностью фосфорилироваться при комбинировании в клетках. Тенофовира дифосфат является слабым ингибитором ДНК-полимераз млекопитающих, включая митохондриальную ДНК-полимеразу γ, и нет никаких доказательств токсичности по отношению к митохондриям в клеточной культуре.

Противовирусная активность в культуре клеток:*Долутеграви́р:*Долутеграви́р проявлял противовирусную активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа со средней EC_{50} значения от 0,5 нМ (0,21 нг на мл) до 2,1 нМ (0,85 нг на мл) в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) и клетках МТ-4. Долутеграви́р проявлял противовирусную активность в отношении 13 клинически различных изолятов кланды В со средним значением EC_{50} значение 0,52 нМ в анализе чувствительности вирусной интегразы с использованием области, кодирующей интегразу, из клинических изолятов. Долутеграви́р продемонстрировал противовирусную активность в клеточной культуре против группы клинических изолятов ВИЧ-1 (по 3 в каждой группе М кландов А, В, С, D, E, F и G и 3 в группе O) с EC_{50} значения в диапазоне от 0,02 нМ до 2,14 нМ для ВИЧ-1. Долутеграви́р $ЭК_{50}$ значения против 3 клинических изолятов ВИЧ-2 в анализах РВМС варьировались от 0,09 нМ до 0,61 нМ.

*Эмтрицитабин:*Противовирусную активность FTC в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 оценивали на линиях Т-лимфобластоидных клеток, линии клеток MAGI-CCR5 и первичных мононуклеарных клетках периферической крови. EC_{50} значения для FTC находились в диапазоне от 0,0013 до 0,64 мкмоль. FTC продемонстрировал противовирусную активность в клеточной культуре против ВИЧ-1 кланды А, В, С, D, E, F и G (EC_{50} значения колебались от 0,007 до 0,075 мкмоль) и показали штаммоспецифическую активность против ВИЧ-2 (EC_{50} значения колебались от 0,007 до 1,5 мкмоль).

В исследовании FTC с участием широкой группы представителей основных классов одобренных препаратов против ВИЧ (НИОТ, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы [ННИОТ], ингибиторы переноса цепи интегразы [ИНСТИ] и ИП) не наблюдалось антагонизма для эти комбинации.

*Тенофовир Алафенамид:*Противовирусную активность TAF в отношении лабораторных и клинических изолятов ВИЧ-1 подтипа В оценивали в лимфобластоидных клеточных линиях, РВМС, первичных моноцитарных/ макрофагальных клетках и CD4-Т-лимфоцитах. EC_{50} значения для TAF варьировались от 2,0 до 14,7 нМ.

TAF проявлял противовирусную активность в культуре клеток против всех групп ВИЧ-1 (М, N, O), включая подтипы А, В, С, D, E, F и G (EC_{50} значения варьировались от 0,10 до 12,0 нМ) и удельной активности штамма против ВИЧ-2 (EC_{50} значения варьировались от 0,91 до 2,63 нМ).

В исследовании TAF с участием широкой группы представителей основных классов одобренных анти-ВИЧ препаратов (НИОТ, ННИОТ, ИНСТИ и ИП) не наблюдалось антагонизма для этих комбинаций.

Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными агентами:*Долутеграви́р:* Противовирусная активность долутеграви́ра не была антагонистической при сочетании с INSTI, ралтеграви́ром; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ), эфавиренз или невирапин; нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ), абакавир или ставудин; ингибиторы протеазы (ИП), ампренавир или лопинавир; антагонист корецептора CCR5, марави́рок; или ингибитор слияния, энфуви́ртин. Противовирусная активность долутеграви́ра не была антагонистической в сочетании с ингибитором обратной транскриптазы ВГВ, адефови́ром, или ингибировалась противовирусным средством, рибави́рином.

Сопротивление:*В клеточной культуре:**Долутеграви́р:* Вирусы, устойчивые к долутеграви́ру, были отобраны в культуре клеток, начиная с различных штаммов и кландов ВИЧ-1 дикого типа. Аминокислотные замены E92Q, G118R, S153F или Y, G193E или R263K появлялись в разных пассажах и приводили к снижению чувствительности к долутеграви́ру до 4 раз. Пассаж мутантных вирусов, содержащих

Замены Q148R или Q148H, выбранные для дополнительных замен в интегразе, которые придавали сниженную чувствительность к долутегравиру (кратное увеличение изменения от 13 до 46).

Дополнительные замены интегразы включали T97A, E138K, G140S и M154I. Пассирование мутантных вирусов, содержащих как G140S, так и Q148H, выбранных для L74M, E92Q и N155H.

Эмтрицитабин: Изоляты ВИЧ-1 со сниженной восприимчивостью к FTC были отобраны в культуре клеток и у субъектов, получавших FTC. Снижение восприимчивости к FTC было связано с заменами M184V или I в ОТ ВИЧ-1.

Тенофовир Алафенамид: Изоляты ВИЧ-1 со сниженной чувствительностью к TAF отбирали в культуре клеток. Изоляты ВИЧ-1, отобранные с помощью TAF, экспрессировали замену K65R в ОТ ВИЧ-1, иногда в присутствии замен S68N или L429I; кроме того, наблюдалась замена K70E в ОТ ВИЧ-1.

В клинических испытаниях: **Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид:** Профиль резистентности эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в комбинации с другими антиретровирусными средствами для лечения инфекции ВИЧ-1 основан на исследованиях FTC + TAF с EVG + COBI при лечении инфекции ВИЧ-1. В объединенном анализе субъектов, ранее не получавших антиретровирусные препараты, генотипирование проводили на плазменных изолятах ВИЧ-1 от всех субъектов с РНК ВИЧ-1 более 400 копий на мл при подтвержденной вирусологической неудаче, на 48-й неделе или во время ранней отмены исследуемого препарата. Генотипическая резистентность развилась у 7 из 14 поддающихся оценке субъектов. Возникшие замены, связанные с устойчивостью, представляли собой M184V/I (N = 7) и K65R (N = 1). У трех субъектов был вирус с эмерджентным R, H или E в полиморфном остатке Q207 в обратной транскриптазе.

У одного субъекта была выявлена эмерджентная резистентность к FTC или TAF (M184M/I) из 4 субъектов с вирусологической неудачей в клиническом исследовании субъектов с подавленным вирусом, которые перешли со схемы, содержащей FTC + TDF, на FTC + TAF с EVG + COBI (N = 799).

Перекрестное сопротивление: **Долутегравиру:** Однопочечные замены ингибитора переноса интегразы T66K, I151L и S153Y приводили к более чем двукратному снижению чувствительности к долутегравиру (диапазон: от 2,3 до 3,6 раз по сравнению с эталоном). Комбинации множественных замен T66K/L74M, E92Q/N155H, G140C/Q148R, G140S/Q148H, R или K, Q148R/N155H, T97A/G140S/Q148 и замены в E138/G140/Q148 показали снижение более чем в 2 раза в чувствительности к долутегравиру (диапазон: от 2,5 до 21 раза по сравнению с эталоном). У мутантов ВИЧ-2 комбинации замен A153G/N155H/S163G и E92Q/T97A/N155H/S163D приводили к 4-кратному снижению чувствительности к долутегравиру, а E92Q/N155H и G140S/Q148R продемонстрировали 8,5-кратное и 17-кратное снижение чувствительности к долутегравиру. восприимчивость соответственно.

Эмтрицитабин: Резистентные к FTC вирусы с заменой M184V или I обладали перекрестной устойчивостью к ламивудину, но сохраняли чувствительность к диданозину, ставудину, тенофовиру и зидовудину.

Вирусы, содержащие замены, придающие сниженную чувствительность к аналогам ставудина и зидовудинтимидина (M41L, D67N, K70R, L210W, T215Y/F, K219Q/E) или диданозину (L74V), оставались чувствительными к FTC. ВИЧ-1, содержащий замену K103N или другие замены, связанные с устойчивостью к ННИОТ, был чувствителен к FTC.

Тенофовир Алафенамид: Замена устойчивости к тенофовиру K65R и K70E приводит к снижению чувствительности к абакавиру, диданозину, эмтрицитабину, ламивудину и тенофовиру.

ВИЧ-1 с множественными заменами аналога тимидина (M41L, D67N, K70R, L210W, T215F/Y, K219Q/E/N/R) или полинуклеозидрезистентный ВИЧ-1 с двойной инсерционной мутацией T69S или с комплексом замен Q151M, включая K65R, показали сниженную восприимчивость к TAF в клеточной культуре.

13 НЕКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

Долутегравир: Были проведены двухлетние исследования канцерогенности на мышах и крысах с долутегравиром. Мышам вводили дозы до 500 мг на кг, а крысам вводили дозы до 50 мг на кг. У мышей не наблюдалось значительного увеличения частоты новообразований, связанных с приемом препарата, при применении самых высоких исследованных доз, в результате чего AUC долутегравира примерно в 14 раз превышала таковую у людей при применении рекомендуемой дозы 50 мг два раза в сутки. У крыс не наблюдалось увеличения частоты новообразований, связанных с приемом препарата, при применении самой высокой испытанной дозы, в результате чего AUC долутегравира у самцов и самок в 10 и 15 раз выше, соответственно, чем у людей при рекомендуемой дозе 50 мг. дважды в день.

Эмтрицитабин: В долгосрочных исследованиях канцерогенности эмтрицитабина не было обнаружено связанного с препаратом повышения частоты возникновения опухолей у мышей при дозах до 750 мг на кг в день (в 23 раза больше системного воздействия на человека при рекомендуемой дозе 200 мг в день для эмтрицитабина и тенофовира алафенамид) или у крыс в дозах до 600 мг на кг в сутки (в 28 раз превышает системное воздействие на человека при рекомендуемой дозе эмтрицитабина и тенофовира алафенамида).

FTC не был генотоксичен в бактериальном тесте на обратную мутацию (тест Эймса), мышиной лимфоме или мышинном микроядерном анализе.

FTC не влиял на фертильность у самцов крыс примерно в 140 раз или у самцов и самок мышей при примерно в 60 раз большей экспозиции (AUC), чем у людей, получавших рекомендуемую суточную дозу 200 мг эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Фертильность была нормальной у потомства мышей, подвергавшихся ежедневному воздействию до рождения. *в утробе*) через половую зрелость при ежедневном воздействии (AUC), примерно в 60 раз превышающем воздействие на человека при рекомендуемой суточной дозе 200 мг эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

Тенофовир Алафенамид: Поскольку тенофовир быстро превращается в тенофовир, и после введения тенофовира наблюдалось более низкое воздействие тенофовира на крыс и мышей по сравнению с введением тенофовира, исследования канцерогенности проводились только с тенофовиром. Долговременные исследования оральной канцерогенности тенофовира на мышах и крысах проводились при воздействии примерно в 10 раз (мыши) и 4 раза (крысы) по сравнению с дозой тенофовира (300 мг), наблюдаемой у людей при инфицировании ВИЧ-1. . Экспозиция тенофовира в этих исследованиях была примерно в 167 раз (мыши) и 55 раз (крысы) по сравнению с таковой у людей после введения рекомендуемой суточной дозы эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. При высоких дозах у самок мышей аденомы печени увеличивались при воздействии тенофовира примерно в 10 раз (300

мг TDF) и в 167 раз (эмтрицитабин и тенофовир алафенамид) экспозиция, наблюдаемая у человека. На крысах исследование было отрицательным в отношении канцерогенных данных.

TAF не был генотоксичен в бактериальном тесте на обратную мутацию (тест Эймса), мышинной лимфоме или крысином микроядерном анализе.

Не наблюдалось влияния на фертильность, способность к спариванию или раннее эмбриональное развитие, когда TAF вводили самцам крыс в дозе, эквивалентной 62-кратной (25 мг TAF) дозе для человека на основе сравнения площади поверхности тела за 28 дней до спаривания и самкам крыс за 14 дней до спаривания до 7-го дня беременности.

13.2 Токсикология и/или фармакология животных

Тенофовир Алафенамид: Минимальная или легкая инфильтрация мононуклеарными клетками в задней части сосудистой оболочки глаза наблюдалась у собак с аналогичной степенью тяжести через 3 и 9 месяцев введения TAF; обратимость наблюдалась после 3-месячного восстановительного периода. Никакой токсичности для глаз у собак не наблюдалось при системном воздействии, в 5 (TAF) и 15 (тенофовир) раз превышающем воздействие, наблюдаемое у людей при рекомендуемой суточной дозе TAF в эмтрицитабине и тенофовира алафенамиде.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

14.1 Взрослые субъекты

Долутеграви́р: *Субъекты, ранее не получавшие лечения:* В исследовании SPRING-2 822 субъекта были рандомизированы и получали по крайней мере 1 дозу либо долутеграви́ра 50 мг один раз в день, либо ралтеграви́ра 400 мг два раза в день, оба в сочетании с двойной терапией НИОТ с фиксированными дозами (либо абакави́р сульфат и ламивудин [EPZICOM], либо эмтрицитабин). /тенофовир ДФ [ТРУВАДА]). В анализ эффективности и безопасности было включено 808 субъектов. На исходном уровне средний возраст субъектов составлял 36 лет, 13% женщин, 15% небелых, 11% имели коинфекцию вируса гепатита В и/или С, 2% были CDC класса С (СПИД), 28% имели ВИЧ -1 РНК более 100 000 копий на мл, 48% имели количество клеток CD4+ менее 350 клеток на мм³, и 39% получали фиксированные дозы абакави́ра сульфата и ламивудина (EPZICOM); эти характеристики были сходными между группами лечения.

Результаты SPRING-2 (анализ 96-й недели) представлены в таблице 12.

Таблица 12. Вирусологические результаты рандомизированного лечения в исследовании SPRING-2 на 96-й неделе

	ВЕСНА-2	
	Неделя 96	
	Долутеграви́р 50 мг один раз в день + 2 НИОТ (n = 403)	ралтеграви́р 400 мг дважды Ежедневно + 2 НИОТ (n = 405)
РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл	82%	78%
Разница в лечении ^a	4,9% (95% ДИ: -0,6%, 10,3%) _r	
Вирусологический отсутствие ответа	5%	10%
Данные в окне не < 50 копий/мл	1%	3%
Снят с производства из-за отсутствия эффективности	2%	3%

Снято с производства по другим причинам, пока не подавлено	< 1%	3%
Изменение режима АРТ	< 1%	< 1%
Нет вирусологических данных	12%	12%
Причины		
Прекращение исследования/исследуемого препарата из-за нежелательного явления или смерти	2%	2%
Прекращение исследования/исследуемого препарата по другим причинам	8%	9%
Отсутствуют данные во время окна, но на учебе	2%	< 1%
Доля (%) субъектов с РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл по базовой категории		
Вирусная нагрузка в плазме (копий/мл)		
≤ 100 000	84%	83%
> 100 000	79%	63%
Пол		
Мужской	84%	79%
женский	70%	68%
Гонка		
Белый	83%	78%
Афроамериканец/Африканское наследие/Другое	77%	75%

- а С поправкой на заранее заданные факторы стратификации.
- б Включает субъектов, прекративших участие в исследовании из-за нежелательного явления или смерти в любой момент времени, если это не привело к получению вирусологических данных о лечении во время окна анализа.
- с Другие включают такие причины, как отзыв согласия, потеря для последующего наблюдения, перемещение и отклонение от протокола.
- г Первичную конечную точку оценивали на 48-й неделе, и показатель вирусологического успеха составил 88% в группе, получавшей долутеграви́р, и 86% в группе, получавшей ралтеграви́р, с разницей в лечении 2,6% и 95% ДИ (-1,9%, 7,2%).

ВЕСНА-2: Вирусологические исходы также были сопоставимы по исходным характеристикам, включая число клеток CD4+, возраст и использование EPZICOM или TRUVADA в качестве фоновой схемы НИОТ. Среднее изменение количества клеток CD4+ по сравнению с исходным уровнем составило 276 клеток на мм³.зв группе, получавшей долутеграви́р и 264 клетки на мм³ для группы ралтеграви́ра в 96 недель.

Резистентности к долутеграви́ру или фоновой терапии НИОТ не было.

Эмтрицитабин и тенофовир алафенамид: В исследованиях FTC + TAF с EVG + COBI у взрослых с ВИЧ-1 в качестве начальной терапии у лиц, не получавших антиретровирусное лечение в анамнезе (N = 866), и для замены стабильного режима антиретровирусной терапии у тех, у кого вирусологическая супрессия продолжалась не менее 6 лет. месяцев без известных замен устойчивости (N = 799), 92% и 96% пациентов в двух популяциях, соответственно, имели РНК ВИЧ-1 менее 50 копий на мл на 48-й неделе.

В исследовании с участием 248 ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов с предполагаемым клиренсом креатинина более 30 мл в минуту, но менее 70 мл в минуту 95% (235/248) объединенной популяции пациентов, ранее не получавших лечения (N = 6) начали с FTC + TAF с EVG + COBI, а те, у кого ранее вирусологически подавляли другие схемы (N = 242), и перешли на FTC + TAF с EVG + COBI, имели РНК ВИЧ-1 менее 50 копий на мл на неделе 24.

14.2 Педиатрические предметы

Долутеграви́р: Долутеграви́р в комбинации с другими антиретровирусными препаратами оценивался у ранее получавших лечение, ранее не получавших ИНСТИ, ВИЧ-1-инфицированных в возрасте от 6 до 18 лет в ходе 48-недельного открытого многоцентрового клинического исследования по подбору дозы, IMPAACT P1093. . Субъекты в возрасте от 12 до 18 лет были включены в когорту I, а субъекты в возрасте от 6 до 12 лет были включены в когорту IIА. Через 48 недель у 61% (14 из 23) пациентов в возрасте от 12 до 18 лет, получавших долутеграви́р один раз в день в сочетании с оптимизированной фоновой терапией, был достигнут вирусологический ответ, определяемый как РНК ВИЧ-1 менее 50 копий на мл. В обеих когортах вирусологическая супрессия на 48-й неделе была достигнута у 67% (16/24) пациентов с массой тела не менее 40 кг.

16 СПОСОБ ПОСТАВКИ/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

Таблетки 50 мг/200 мг/25 мг белого или почти белого цвета, покрытые пленочной оболочкой, овальные, без насечки, с гравировкой. **М**на одной стороне планшета и **ТД1**с другой стороны. Они доступны следующим образом:

НДЦ 65015-293-14

флаконы по 30 таблеток с влагопоглотителем, индукционной крышкой и крышкой, не закрывающейся от детей

НДЦ 65015-293-18

флаконы по 90 таблеток с влагопоглотителем, индукционной крышкой и крышкой, не закрывающейся от детей

Хранить при температуре ниже 30°C (86°F).

Беречь от влаги.

Отказаться только в оригинальной упаковке.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Посоветуйте пациенту прочитать одобренную FDA маркировку пациента (Информация для пациента).

Обострение гепатита В после лечения у пациентов с коинфекцией ВГВ: Сообщалось о тяжелых острых обострениях гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией ВГВ и ВИЧ-1, прекративших прием препаратов, содержащих тенофовир, а также при прекращении приема таблеток долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.4)]. Посоветуйте пациенту не прекращать прием таблеток долутеграви́р, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид без предварительного информирования своего лечащего врача.

Лекарственные взаимодействия: Таблетки долутеграви́ра, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида могут взаимодействовать с другими препаратами; поэтому посоветуйте пациентам сообщать своему поставщику медицинских услуг об использовании любого

другие лекарства, отпускаемые по рецепту или без рецепта, или растительные продукты, включая зверобой. [см. Противопоказания (4), Лекарственные взаимодействия (7)].

Реакции гиперчувствительности: Консультировать пациентов, чтобы немедленно связаться с их поставщиком медицинских услуг, если у них развивается сыпь. Попросите пациентов немедленно прекратить прием долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках и других подозрительных агентов и обратиться за медицинской помощью, если у них появится сыпь, связанная с любым из следующих симптомов, поскольку это может быть признаком более серьезной реакции, такой как тяжелая гиперчувствительность. : жар; общее плохое самочувствие; крайняя усталость; боли в мышцах или суставах; волдыри или шелушение кожи; устные волдыри или поражения; воспаление глаз; отек лица; отек глаз, губ, языка или рта; затрудненное дыхание; и/или признаки и симптомы проблем с печенью (например, пожелтение кожи или белков глаз, темная или цвета чая моча, бледный стул или испражнения, тошнота, рвота, потеря аппетита или боль, боль, [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.2)].

Гепатотоксичность: Информировать пациентов о гепатотоксичности при приеме долутегравира, одного из компонентов долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках. [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.1)]. Сообщите пациентам, что во время терапии таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида рекомендуется лабораторный мониторинг гепатотоксичности, особенно для пациентов с заболеваниями печени, такими как гепатит В или С.

Синдром восстановления иммунитета: Посоветуйте пациентам немедленно сообщать своему лечащему врачу о любых признаках или симптомах инфекции, как у некоторых пациентов с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией (СПИДом), поскольку вскоре после комбинированной антиретровирусной терапии, в том числе при применении долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, может возникнуть воспаление от предыдущих инфекций. запущены [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.5)].

Новое начало или ухудшение почечной недостаточности: Посоветуйте пациентам избегать приема таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида при одновременном или недавнем применении нефротоксических агентов. Сообщалось о нарушении функции почек, включая случаи острой почечной недостаточности, в связи с применением препаратов тенофовира. [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.6)].

Лактацидоз и тяжелая гепатомегалия: Информировать пациентов о том, что некоторые лекарства от ВИЧ, в том числе долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках, могут вызывать редкое, но серьезное состояние, называемое молочнокислым ацидозом с увеличением печени (гепатомегалия). [см. Предупреждения и меры предосторожности (5.7)].

Лактация: Проинструктируйте женщин с инфекцией ВИЧ-1 не кормить грудью, потому что ВИЧ-1 может передаваться ребенку с грудным молоком. [см. Использование в определенных группах населения (8.2)].

Пропущенная дозировка: Проинструктируйте пациентов, что если они пропустят дозу таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, принять ее, как только они вспомнят. Консультировать пациентов не удваивать их следующую дозу или принимать больше, чем предписанная доза.

Информировать пациентов о том, что важно принимать таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида по регулярному графику приема с пищей или без нее и избегать пропуска доз, поскольку это может привести к развитию резистентности. [см. Дозировка и администрация (2.2)].

Хранилище: Попросите пациентов хранить таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в оригинальной упаковке, защищать от влаги и держать флакон плотно закрытым. Не удаляйте осушитель.

Информация о пациенте

Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида

(doe" loo teg'ra vir em'trye syéta be ten of ohviral'afenamide)

Важно: Спросите своего поставщика медицинских услуг или фармацевта о лекарствах, которые не следует принимать с таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.. Для получения дополнительной информации см. раздел "Что я должен сказать своему лечащему врачу, прежде чем принимать таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида?"

Какую наиболее важную информацию я должен знать о таблетках долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида?

Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида могут вызывать серьезные побочные эффекты, в том числе:

- **Обострение вирусной инфекции гепатита В.** Таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида не предназначены для лечения хронической инфекции вируса гепатита В (ВГВ). Если у вас есть вирус гепатита В (ВГВ) и вы принимаете таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, ваш ВГВ может ухудшиться (вспышка), если вы прекратите принимать таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. «Вспышка» — это когда ваша инфекция ВГВ внезапно возвращается в худшем виде, чем раньше.
- Неизвестно, безопасны ли и эффективны ли долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках у людей с ВИЧ-1 и ВГВ-инфекцией.
- Не заканчиваются таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Пополните свой рецепт или поговорите со своим лечащим врачом, прежде чем ваши таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида исчезнут.
- Не прекращайте прием таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, не посоветовавшись предварительно с лечащим врачом.
- Если вы прекратите принимать таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, ваш врач должен будет часто проверять ваше здоровье и регулярно делать анализы крови в течение нескольких месяцев, чтобы проверить наличие инфекции ВГВ. Расскажите своему врачу о любых новых или необычных симптомах, которые могут возникнуть у вас после прекращения приема таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.
- **Аллергические реакции.** Немедленно позвоните своему лечащему врачу, если у вас появится сыпь после приема таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. **Прекратите прием таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида и немедленно обратитесь за медицинской помощью, если у вас появится сыпь с любым из следующих признаков или симптомов:**

ожар

ообщее плохое
самочувствие оусталость
оболи в мышцах или суставах о
волдыри или язвы во рту

оволдыри или шелушение кожи о
покраснение или отек глаз оотек
рта, лица, губ или
ЯЗЫК

опроблемы с дыханием

- **Проблемы с печенью.** У людей с историей гепатита В или С может быть повышенный риск развития новых или ухудшения изменений в определенных тестах печени во время лечения таблетками долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Проблемы с печенью, в том числе печеночная недостаточность, также возникали у людей, у которых в анамнезе не было заболеваний печени или других факторов риска. Ваш поставщик медицинских услуг может сделать анализы крови, чтобы проверить вашу печень. Кроме того, серьезные проблемы с печенью могут возникать у людей, которые принимают таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид. В некоторых случаях эти серьезные проблемы с печенью могут привести к смерти. Ваша печень может увеличиться (гепатомегалия), и в ней может образоваться жир (стеатоз). **Немедленно позвоните своему лечащему врачу, если у вас появятся какие-либо из следующих признаков или симптомов проблем с печенью.:**

оваша кожа или белая часть ваших глаз
желтеет (желтуха) отемная
или «чайного» цвета моча
осветлый стул (испражнения)

отошнота или рвота о
потеря аппетита
оболь, ноющая боль или нежность справа
сторона области живота

Для получения дополнительной информации о побочных эффектах см. раздел «Каковы возможные побочные эффекты таблеток долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида?»

Что такое таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид?

Таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид — это лекарство, отпускаемое по рецепту, которое используется отдельно в качестве полного режима лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-1), у взрослых и детей с массой тела не менее 40 кг (88 фунтов).

ВИЧ-1 — это вирус, вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

Долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид в таблетках **нет** для использования, чтобы помочь снизить риск заражения ВИЧ-1 половым путем у взрослых с высоким риском.

Таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид содержат 3 отпускаемых по рецепту лекарства: долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид.

Неизвестно, являются ли таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид безопасными и эффективными для детей с массой тела менее 40 кг (88 фунтов) или для детей, получавших определенные виды лекарств от ВИЧ-1.

Кому не следует принимать таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид? Не принимайте таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид, если вы:

- имеют аллергию на таблетки долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида или на любой из ингредиентов таблеток долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Полный список ингредиентов таблеток долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида см. в конце этой информации для пациентов.
- примите дофетилид (ТИКОСИН®). Прием таблеток долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида и дофетилида (ТИКОСИН) может вызвать побочные эффекты, которые могут быть серьезными или пожизненными.

угрожающий.

Что я должен сказать своему лечащему врачу, прежде чем принимать таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида?

Прежде чем принимать таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, сообщите своему лечащему врачу обо всех своих заболеваниях, в том числе, если вы:

- у вас когда-либо была аллергическая реакция на таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.
- имеют или имели проблемы с печенью, включая инфекцию, вызванную вирусом гепатита В или С.
- есть проблемы с почками
- беременны или планируют забеременеть. Неизвестно, повредят ли таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида вашему нерожденному ребенку. Сообщите своему врачу, если вы забеременели во время лечения таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.
- кормят грудью или планируют кормить грудью. **Не кормите грудью, если вы принимаете таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.**
 - Вы не должны кормить грудью, если у вас ВИЧ-1, из-за риска передачи ВИЧ-1 вашему ребенку.
 - По крайней мере, одно из лекарств в таблетках долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида может попасть к вашему ребенку с грудным молоком. Неизвестно, могут ли другие лекарства в таблетках долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида проникать в грудное молоко.

Поговорите со своим лечащим врачом о том, как лучше всего кормить ребенка во время лечения таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

Сообщите своему лечащему врачу о лекарствах, которые вы принимаете, включая лекарства, отпускаемые по рецепту и без рецепта, витамины и растительные добавки.

Некоторые лекарства взаимодействуют с таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Составьте список своих лекарств и покажите его своему поставщику медицинских услуг и фармацевту, когда вы получите новое лекарство.

- Вы можете попросить своего поставщика медицинских услуг или фармацевта предоставить список лекарств, которые взаимодействуют с таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.
- **Не начинайте принимать новое лекарство, не сообщив об этом своему лечащему врачу.** Ваш поставщик медицинских услуг может сообщить вам, безопасно ли принимать таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида вместе с другими лекарствами..

Как мне принимать таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида?

- **Принимайте долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида в таблетках точно так, как вам говорит врач.**
- Не пропустите дозу таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.
- Если вы пропустите дозу таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, примите ее, как только вспомните. Не принимайте 2 дозы одновременно и не принимайте больше, чем предписанная доза.
- Не изменяйте дозу и не прекращайте прием долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида без предварительной консультации с лечащим врачом. Оставайтесь под наблюдением врача во время лечения таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

- Принимайте долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид в таблетках 1 раз в день независимо от приема пищи.
- Если вы принимаете антациды, слабительные или другие лекарства, содержащие алюминий, магний или буферные лекарства, таблетки долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид следует принимать по крайней мере за 2 часа до или через 6 часов после приема этих лекарств.
- Если вам необходимо принимать препараты железа или кальция внутрь во время лечения таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида:
 - Если вы принимаете таблетки долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид во время еды, вы можете принимать эти добавки одновременно с таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.
 - Если вы не принимаете таблетки долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид во время еды, принимайте таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида по крайней мере за 2 часа до или через 6 часов после приема этих добавок.
- Не заканчиваются таблетки долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Вирус в вашей крови может увеличиться, и вирус может стать труднее лечить. Когда ваши запасы начинают заканчиваться, получите больше от вашего поставщика медицинских услуг или аптеки.
- Если вы приняли слишком много таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, немедленно позвоните своему врачу или обратитесь в отделение неотложной помощи ближайшей больницы.

Каковы возможные побочные эффекты таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида?

Таблетки долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид могут вызывать серьезные побочные эффекты, включая:

- **См. «Какую наиболее важную информацию я должен знать о таблетках долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида?»**
- **Изменения в вашей иммунной системе (синдром восстановления иммунитета)** может произойти, когда вы начнете принимать лекарства от ВИЧ-1. Ваша иммунная система может окрепнуть и начать бороться с инфекциями, которые долгое время скрывались в вашем организме. Немедленно сообщите своему врачу, если у вас появятся какие-либо новые симптомы после того, как вы начнете принимать таблетки долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид.
- **Новые или серьезные проблемы с почками, включая почечную недостаточность.** Ваш поставщик медицинских услуг должен сделать анализы крови и мочи, чтобы проверить ваши почки, прежде чем вы начнете и во время лечения таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Ваш лечащий врач может порекомендовать вам прекратить прием таблеток долутегравир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид, если у вас появятся новые или более серьезные проблемы с почками.
- **Слишком много молочной кислоты в крови (молочнокислый ацидоз).** Слишком много молочной кислоты является серьезным, но редким неотложным состоянием, которое может привести к смерти. Немедленно сообщите своему лечащему врачу, если у вас появятся следующие симптомы: слабость или повышенная утомляемость, чем обычно, необычная мышечная боль, одышка или учащенное дыхание, боль в животе с тошнотой и рвотой, холодные или синюшные руки и ноги, головокружение или головное головокружение. или быстрое или ненормальное сердцебиение.
- **Наиболее распространенные побочные эффекты таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида включают:**
 - проблемы со сном
 - тошнота
 - усталость
 - Головная боль

Это не все возможные побочные эффекты таблеток долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида. Для получения дополнительной информации обратитесь к своему поставщику медицинских услуг или фармацевту.

Спросите у своего доктора о побочных эффектах. Вы можете сообщить о побочных эффектах в FDA по телефону 1-800-FDA-1088.

Как следует хранить таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид?

- Храните таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид при температуре ниже 30°C (86°F).
- Храните таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид в оригинальной упаковке.
- Держите контейнер плотно закрытым.
- Флакон с таблетками долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида содержит пакет с влагопоглотителем, который помогает сохранить лекарство сухим (защитить его от влаги). Не вынимайте пакет с влагопоглотителем из бутылки.

Храните таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид и все лекарства в недоступном для детей месте.

Общая информация о безопасном и эффективном применении таблеток долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

Лекарства иногда назначают для целей, отличных от тех, которые указаны в информационном листке для пациентов. Не используйте таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид для состояния, для которого они не были назначены. Не давайте таблетки долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид другим людям, даже если у них есть те же симптомы, что и у вас. Они могут навредить им. Если вам нужна дополнительная информация, поговорите со своим лечащим врачом. Вы можете попросить своего поставщика медицинских услуг или фармацевта получить информацию о таблетках долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида, предназначенную для медицинских работников. Для получения дополнительной информации позвоните в Mylan Pharmaceuticals Inc. по телефону 1-877-446-3679 (1-877-4-INFO-RX).

Какие ингредиенты содержатся в таблетках долутегавира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида?

Активный компонент: долутегавир, эмтрицитабин и тенофовир алафенамид.

Неактивные Ингредиенты: кроскармеллоза натрия, моногидрат лактозы, стеарат магния, маннитол, микрокристаллическая целлюлоза, полиэтиленгликоль, поливиниловый спирт, повидон, крахмалгликолят натрия (картофельный), тальк и диоксид титана.

Производства: Mylan Laboratories Limited, Хайдарабад – 500 096, Индия

Перечисленные торговые марки являются товарными знаками соответствующих владельцев.

Эта информация для пациентов была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.



Производства:
Майлан Лабораториз Лимитед
Хайдарабад — 500 096, Индия

Пересмотрено: 2/2018
MXI:PDOEMTET:RX1

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой,
содержит: Долутегравир натрия 52,6 мг (эквивалент
долутегравира) **50 мг**
Эмтрицитабин **200 мг**
Тенофовира алафенамида фумарат 28,04 мг
(эквивалент тенофовира алафенамида) 25 мг

Обычная дозировка: См. сопроводительную
информацию о назначении.

**Храните это и все лекарства в
недоступном для детей месте.**

Хранить при температуре ниже 30°C (86°F).

Производства:

Миллар Ресерч Лимитед
Хайдарабад — 500 096, Индия

НДЦ 65015-293-14

Долутегравир, эмтрицитабин и
тенофовир алафенамид

Таблетки

50мг/200мг/25мг

Примечание для фармацевта: не закрывайте коробку ALERT аптечной этикеткой.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: узнайте о лекарствах, которые НЕ следует принимать с
таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

30 таблеток

только Rx

Европейский регистрационный номер ID: 421

9844

Mylan.com

 **Mylan**



Отказаться только в оригинальной упаковке.

Держите контейнер плотно закрытым.

Код №: MP/DRUGS/25/1/2014

75060468



ОБЛАСТЬ БЕЗ ЛАКА

Подсказка «LOT» и «EXP» будет
напечатана вместе с
кодировкой переменных данных.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Долутегравир натрия 52,6 мг (эквивалент долутегравира) **50 мг**
Эмтрицитабин **200 мг**
Тенофовира алафенамида фумарат 28,04 мг (эквивалент тенофовира алафенамида) **25 мг**

Обычная дозировка: См. сопроводительную информацию о назначении.

Храните это и все лекарства в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре ниже 30°C (86°F).

Мануриковано:

Милан Лабс Фармацевтикалис
Хайдарабад — 500 096, Индия

НДЦ 65015-293-18

**Долутегравир, эмтрицитабин и
тенофовир алафенамид**
Таблетки

50мг/200мг/25мг

Примечание для фармацевта: не закрывайте коробку ALERT аптечной этикеткой.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: узнайте о лекарствах, которые НЕ следует принимать с таблетками долутегравира, эмтрицитабина и тенофовира алафенамида.

90 таблеток

только Rx

Милан Фармацевтикалис
ID: 4219844

Mylan.com

 **Mylan**



Отказаться только в оригинальной упаковке.

Держите контейнер плотно закрытым.

Код №: MP/DRUGS/25/1/2014

75060469



ОБЛАСТЬ БЕЗ ЛАКА

Подсказка «LOT» и «EXP» будет напечатана вместе с кодировкой переменных данных.