

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Каботегравир, 30 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: каботегравир.

Каждая таблетка содержит 30 мг каботегравира (в виде каботегравира натрия).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, овальные, двояковыпуклые. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

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

Препарат Каботегравир показан к применению у взрослых от 18 лет для краткосрочного лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), в комбинации с рилпивирином в виде таблеток при наличии вирусологической супрессии (концентрация РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл) на фоне постоянной антиретровирусной терапии, а также при отсутствии вирусологической неудачи и вирусной резистентности (в том числе в анамнезе) к препаратам группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов интегразы (ИНИ) в следующих ситуациях:

- вводная пероральная терапия для оценки переносимости каботегравира до начала инъекционного применения его пролонгированной формы;

- пероральная терапия в случае пропуска запланированного инъекционного введения дозы каботегавира.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию должен назначать врач, имеющий опыт лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Препарат Каботегавир показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с рилпивирином, поэтому для определения рекомендуемой дозы рилпивирина следует ознакомиться с информацией по его медицинскому применению.

До начала терапии каботегавиром необходимо провести тщательный отбор пациентов, которые согласны с требуемым графиком проведения инъекций, и разъяснить пациентам важность соблюдения запланированных визитов в медицинскую организацию для проведения инъекций, чтобы поддерживать супрессию вируса и снизить риск возвратной вiremии и потенциального развития резистентности в случае пропуска запланированных доз.

Терапия может быть начата непосредственно с инъекционного применения каботегавира, либо препарат Каботегавир может быть назначен в качестве вводной пероральной терапии с целью оценки переносимости каботегавира до начала его инъекционного введения.

Режим дозирования

Вводная пероральная терапия

В качестве вводной пероральной терапии препарат Каботегавир следует применять в дозе 30 мг одновременно с рилпивирином в дозе 25 мг 1 раз в сутки в течение одного месяца (не менее 28 дней) до начала инъекционной терапии каботегавиром.

Пероральная терапия в случае пропуска запланированного инъекционного введения дозы каботегавира

Если невозможно избежать задержки визита пациента в медицинскую организацию для проведения запланированной инъекции каботегавира и продолжительность задержки составляет более 7 дней, возможно применение препарата Каботегавир в виде таблеток (30 мг) в комбинации с рилпивирином в виде таблеток (25 мг) 1 раз в сутки для замены не более двух последовательных визитов в медицинскую организацию при режиме инъекционной терапии 1 раз в месяц или не более одного визита при режиме инъекционной терапии 1 раз в 2 месяца. В случае пероральной терапии продолжительностью более 2 месяцев рекомендован альтернативный режим – любой другой полностью супрессивный режим антиретровирусной терапии, который будет применяться до тех пор, пока не появится возможность возобновления инъекционной терапии (см. раздел 5.1). Также данный альтернативный режим может быть

назначен сразу в качестве пероральной заместительной антиретровирусной терапии в случае пропуска инъекций. При выборе схемы лечения следует принимать во внимание актуальные руководства по лечению ВИЧ-инфекции.

В случае режима инъекционной терапии 1 раз в месяц первую дозу препаратов в виде таблеток следует принять через 1 месяц (± 7 дней) после последней инъекции каботегавира и рилпивирина. В случае режима инъекционной терапии 1 раз в 2 месяца следует принять первую дозу препаратов в виде таблеток через 2 месяца (± 7 дней) после последней инъекции каботегавира и рилпивирина. Применение препаратов в инъекционной форме следует возобновить в день завершения терапии препаратами в виде таблеток (см. ОХЛП препарата Каботегавир в виде суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением).

Пропущенная доза

Если пациент пропустил прием препарата Каботегавир и при этом прием следующей дозы не ожидается в ближайшие 12 часов, необходимо как можно скорее принять пропущенную дозу. В противном случае пациенту необходимо продолжить терапию по обычной схеме – принять следующую дозу в запланированное время.

Если в течение 4 часов после приема препарата Каботегавир у пациента случилась рвота, следует принять еще одну дозу данного препарата; в противном случае прием дополнительной дозы не требуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Данные о применении каботегавира у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина [КК] менее 30 мл/мин, не на диализе) коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). Применение каботегавира у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности на фоне заместительной почечной терапии не изучалось. Поскольку каботегавир более чем на 99 % связывается с белками, не ожидается, что диализ может повлиять на его экспозицию. У пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, каботегавир следует применять с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или

В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Исследования по применению каботегавира у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводились (см. раздел 5.2). У данной группы пациентов каботегавир следует применять с осторожностью.

Дети

Безопасность и эффективность каботегавира у детей в возрасте менее 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Каботегавир можно принимать независимо от приема пищи. При приеме с рилпивиринном в одно и то же время препарат Каботегавир следует принимать во время еды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к каботегавиру или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Одновременное применение с рифампицином, рифапентином, фенитоином, фенобарбиталом, карбамазепином и окскарбазепином (см. раздел 4.5).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Исходные факторы, связанные с вирусологической неудачей

Перед началом терапии необходимо принять во внимание, что по данным многофакторного анализа сочетание по крайней мере 2-х из следующих факторов может быть связано с повышенным риском вирусологической неудачи: мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, ВИЧ-1 подтип A6/A1 и индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². У пациентов с неполным или неизвестным анамнезом, которым перед началом лечения не проводились анализы на определение вирусной резистентности, следует соблюдать осторожность при наличии у пациента ИМТ ≥ 30 кг/м² или ВИЧ-1 подтипа A6/A1 (см. раздел 5.1).

Реакции гиперчувствительности

При применении ингибиторов интегразы, включая каботегавир, были описаны реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, общими симптомами и в ряде случаев нарушением функции органов, в том числе поражением печени. Необходимо немедленно прекратить применение препарата Каботегавир и других подозреваемых лекарственных средств при возникновении признаков или симптомов реакций

гиперчувствительности (включая, но не ограничиваясь следующими симптомами): сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающаяся повышением температуры тела, общим недомоганием, утомляемостью, болью в мышцах или суставах, образованием волдырей, поражениями слизистой оболочки полости рта, конъюнктивитом, отеком лица, гепатитом, эозинофилией, ангионевротическим отеком). Необходимо контролировать клиническое состояние пациента, в том числе активность печеночных аминотрансфераз, и при необходимости начать соответствующее лечение (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.1).

Гепатотоксичность

У некоторых пациентов, получавших терапию каботегравиром, с ранее выявленным заболеванием печени или без него, была отмечена гепатотоксичность (см. раздел 4.8).

Вводная пероральная терапия каботегравиром использовалась в клинических исследованиях для выявления пациентов, которые могут быть подвержены риску развития гепатотоксичности.

Рекомендуется мониторинг биохимических показателей функции печени. При подозрении на развитие гепатотоксичности терапию препаратом Каботегравир необходимо прекратить.

Коинфицирование ВИЧ и гепатита В и/или С

Пациенты с сопутствующей инфекцией гепатита В были исключены из исследований каботегравира. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Каботегравир у пациентов с коинфекцией гепатита В. Врачам следует придерживаться действующих руководств по лечению ВИЧ-инфекции у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В.

Данные о применении каботегравира у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита С ограничены. У пациентов с коинфекцией гепатита С рекомендуется проводить мониторинг функции печени.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата Каботегравир одновременно с лекарственными препаратами, которые могут снижать его экспозицию (см. раздел 4.5).

Антациды, содержащие поливалентные катионы, рекомендуется принимать не менее чем за 2 часа до или через 4 часа после приема препарата Каботегравир (см. раздел 4.5).

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих каботегравир или любую другую антиретровирусную терапию, могут по-прежнему развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врача, имеющего опыт лечения этих ВИЧ-ассоциированных заболеваний.

Синдром восстановления иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) возможно развитие воспалительной реакции в ответ на активацию возбудителей бессимптомных или остаточных оппортунистических инфекций, что может стать причиной серьезного ухудшения клинического состояния или усугубления симптоматики. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала КАРТ.

Типичными примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованная и/или очаговая микобактериальная инфекция и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. При появлении любых симптомов воспаления необходимо провести обследование и при необходимости начать соответствующее лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит) также наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время их первичных проявлений варьирует в более широких пределах, и такие заболевания могут возникать через много месяцев после начала терапии.

Сопутствующая терапия рилпивирином

Препарат Каботегравир показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с рилпивирином, поэтому следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению рилпивирина.

Вспомогательные вещества

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Каботегравир показан к применению для лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с рилпивирином, поэтому для получения сведений о лекарственных взаимодействиях, связанных с рилпивирином, следует ознакомиться с информацией по медицинскому применению рилпивирина.

Влияние каботегравира на фармакокинетику других препаратов

In vivo каботегравир не оказывал влияния на мидазолам – показатель активности изофермента цитохрома P450 (CYP) 3A4. *In vitro* каботегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4.

In vitro каботегравир ингибировал переносчики органических анионов OAT1 ($IC_{50} = 0,81 \text{ мкМ}$) и OAT3 ($IC_{50} = 0,41 \text{ мкМ}$), поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении лекарственных препаратов, являющихся субстратами OAT1/3 с узким терапевтическим диапазоном (например, метотрексата).

Исходя из профиля лекарственных взаимодействий, полученного в клинических исследованиях и исследованиях *in vitro*, не предполагается влияние каботегравира на концентрацию других антиретровирусных препаратов, включая ингибиторы протеазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы слияния и ибализумаб.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику каботегравира

Каботегравир преимущественно метаболизируется под воздействием уридиндифосфат глюкоуридилтрансферазы (UGT) 1A1 и в меньшей степени под воздействием UGT1A9.

Под влиянием лекарственных препаратов, которые являются сильными индукторами UGT1A1 или UGT1A9, ожидается снижение концентрации каботегравира в плазме крови, что приведет к потере эффективности (см. раздел 4.3 и таблицу 1 ниже). У слабых метаболизаторов UGT1A1, отражающих максимальное ингибирование UGT1A1 в клинических условиях, средние значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), $C_{\max}$ (максимальная концентрация) и C_t (концентрация в конце интервала дозирования) каботегравира при приеме внутрь увеличивались до 1,5 раз. Влияние ингибитора UGT1A1 может быть несколько более выраженным, однако, учитывая резерв безопасности каботегравира, не ожидается, что это увеличение будет клинически значимым. Поэтому коррекция дозы каботегравира в присутствии ингибиторов UGT1A1 (например, атазанавира, эрлотиниба, сорафениба) не рекомендуется.

Каботегравир является субстратом Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности к раку молочной железы (BCRP), однако в связи с высокой степенью его проникающей способности не ожидается изменения всасывания при одновременном применении с ингибиторами P-gp или BCRP.

Данные по лекарственным взаимодействиям, приведенные в таблице 1, получены в исследованиях с применением каботегравира в виде таблеток.

Таблица 1. Взаимодействие с лекарственными препаратами

Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям	Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%)	Рекомендации относительно одновременного применения препаратов
---	--	--

Противовирусные препараты для лечения инфекции ВИЧ-1 (ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)		
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: – Этравирин	Кабогравир ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 %	Этравирин не вызывал значительного изменения концентрации кабогравира в плазме крови. Коррекция дозы препарата Кабогравир не требуется.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: – Рилпивирин	Кабогравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Рилпивирин ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 %	Рилпивирин не вызывал значительного изменения концентрации кабогравира в плазме крови. Коррекция дозы препарата Кабогравир при одновременном применении с рилпивирином не требуется.
Противосудорожные препараты		
– Карбамазепин – Окскарбазепин – Фенитоин – Фенобарбитал	Кабогравир ↓	Индукторы метаболизма могут приводить к значительному снижению концентрации кабогравира в плазме крови. Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
Антациды		
- Препараты магния, кальция или алюминия	Кабогравир ↓	При одновременном применении с антацидами возможно ухудшение всасывания кабогравира в виде таблеток; исследования одновременного применения не проводились. Антацидные препараты, содержащие поливалентные катионы, рекомендуется принимать не менее чем за 2 часа до или через 4 часа после приема препарата Кабогравир в виде таблеток (см. раздел 4.4).
Противотуберкулезные препараты		
Рифампицин	Кабогравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 %	Рифампицин значительно снижает концентрацию кабогравира в плазме крови, что может привести к потере терапевтического эффекта. Рекомендации по дозированию при одновременном применении кабогравира и рифампицина не установлены, их одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифапентин	Кабогравир ↓	Рифапентин может приводить к значительному снижению концентрации кабогравира в плазме крови, одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3).
Рифабутин	Кабогравир ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 %	Рифабутин не вызывал значительного изменения концентрации кабогравира в плазме крови.

	$C_t \downarrow 8 \%$	Коррекция дозы не требуется. До начала пероральной терапии препаратом Каботегравир следует ознакомиться со сведениями об одновременном применении с рифабутином в ОХЛП препарата Каботегравир в виде суспензии для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.
Пероральные контрацептивы		
– Этинилэстрадиол – Левоноргестрел	Этинилэстрадиол ↔ $AUC \uparrow 2 \%$ $C_{max} \downarrow 8 \%$ $C_t \leftrightarrow 0 \%$ Левоноргестрел ↔ $AUC \uparrow 12 \%$ $C_{max} \uparrow 5 \%$ $C_t \uparrow 7 \%$	Каботегравир не вызывал клинически значимого изменения концентрации этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови. Коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Каботегравир не требуется.

Условные обозначения: $\uparrow$ – повышение; $\downarrow$ – снижение; $\leftrightarrow$ – изменения отсутствуют; AUC – площадь под кривой «концентрация – время»; C_{max} – максимальная наблюдаемая концентрация; C_t – концентрация в конце интервала дозирования.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные по применению каботегравира у беременных женщин ограничены. Влияние на беременность у человека не установлено.

Каботегравир не оказывал тератогенного воздействия при проведении исследований на беременных самках крыс и кроликов, однако при экспозиции, превышающей таковую при применении препарата в терапевтических дозах, проявлял репродуктивную токсичность у животных (см. раздел 5.3). Значимость данных результатов для человека неизвестна.

Применение препарата Каботегравир во время беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, ожидается, что каботегравир будет выделяться в грудное молоко, хотя у человека это не было подтверждено. Женщинам, живущим с ВИЧ, рекомендуется не проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии каботегравира на фертильность мужчин или женщин.

Исследования на животных показали отсутствие влияния каботегавири на фертильность самцов или самок (см. раздел 5.3).

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

Необходимо проинформировать пациентов о том, что во время терапии каботегавириом в виде инъекций отмечались головокружение, утомляемость и сонливость. При оценке способности пациента к управлению транспортными средствами или работе с механизмами следует учитывать его общее состояние, а также профиль нежелательных явлений препарата Каботегавир.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), о которых сообщалось в ходе исследований с введением препаратов один раз в месяц, были головная боль (до 12 %) и пирексия⁵ (10 %).

Наиболее частыми НР, о которых сообщалось в ходе исследования ATLAS-2M с введением препаратов один раз в 2 месяца, были головная боль (7 %) и пирексия⁵ (7 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные при применении каботегавири и рилпивирин, перечислены в таблице 2 по классам органов и систем органов и частоте встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10000$).

Таблица 2. Резюме нежелательных реакций¹

Система органов по классификации MedDRA	Частота встречаемости	НР при применении каботегавири с рилпивирин
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Гиперчувствительность (в том числе ангионевротический отек, крапивница)* ²
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Депрессия Тревожность Необычные сновидения Бессонница
	Нечасто	Попытка суицида, суицидальные мысли (особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе) ²

Система органов по классификации MedDRA	Частота встречаемости	НР при применении кабогтегавира с рилпивирин ³
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
	Часто	Головокружение
	Нечасто	Сонливость
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Тошнота Рвота Боль в животе ³ Метеоризм Диарея
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Нечасто	Гепатотоксичность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь ⁴
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия ⁵
	Часто	Утомляемость Астения Недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Увеличение массы тела
	Нечасто	Повышение активности трансаминаз Повышение концентрации билирубина в крови

¹ Частота выявленных НР определена на основании всех зарегистрированных случаев развития этих явлений и не ограничена теми, которые были расценены исследователем как, по крайней мере, возможно связанные с проводимой терапией.

² Данные НР были выявлены в пострегистрационном периоде.

³ Боль в животе включает следующую группу предпочтительных терминов MedDRA: боль в верхних отделах живота.

⁴ Сыпь включает следующую группу предпочтительных терминов MedDRA: сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, кореподобная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.

⁵ Пирексия включает следующую группу предпочтительных терминов MedDRA: ощущение жара, повышение температуры тела. Большинство явлений пирексии отмечалось в течение одной недели после инъекции.

* См. раздел 4.4.

Общий профиль безопасности в исследовании FLAIR на 96-й и 124-й неделе соответствовал таковому на 48-й неделе, никаких новых данных по безопасности выявлено не было. В расширенной фазе исследования FLAIR при начале терапии кабогтегавиром и рилпивирин³ сразу в виде инъекций, без применения вводной пероральной терапии, не было выявлено каких-либо новых проблем безопасности, связанных с пропуском вводной пероральной терапии (см. раздел 5.1).

Общий профиль безопасности в исследовании ATLAS-2M на 152-й неделе соответствовал таковому на 48-й и 96-й неделе, никаких новых данных по безопасности выявлено не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Увеличение массы тела

На 48-й неделе в исследованиях FLAIR и ATLAS у пациентов, получавших каботегравир с рилпивиринном, медиана увеличения массы тела составляла 1,5 кг; у пациентов в группе текущей антиретровирусной терапии (тАРТ) – 1,0 кг (по результатам анализа объединенных данных). В каждом из исследований FLAIR и ATLAS в группах, получавших терапию каботегравиром и рилпивиринном, медиана увеличения массы тела составляла 1,3 кг и 1,8 кг соответственно, а в группах тАРТ – 1,5 кг и 0,3 кг соответственно.

На 48-й неделе в исследовании ATLAS-2M в группах, получавших терапию каботегравиром и рилпивиринном как ежемесячно, так и один раз в 2 месяца, медиана увеличения массы тела составляла 1,0 кг.

Изменения лабораторных показателей

У пациентов, получавших терапию каботегравиром и рилпивиринном, было отмечено незначительное и непрогрессирующее увеличение концентрации общего билирубина (в отсутствие клинической желтухи). Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они, вероятно, отражают конкуренцию каботегравира и неконъюгированного билирубина за общий путь клиренса (посредством UGT1A1).

В клинических исследованиях у пациентов, получавших каботегравир с рилпивиринном, было отмечено повышение активности трансаминаз (АЛТ/АСТ), главным образом связанное с острым вирусным гепатитом. У некоторых пациентов при приеме внутрь отмечалось повышение активности трансаминаз, обусловленное подозреваемой гепатотоксичностью, связанной с проводимой терапией; эти изменения были обратимы после прекращения терапии (см. раздел 4.4).

В клинических исследованиях каботегравира с рилпивиринном наблюдалось повышение активности липаз; повышение активности липаз 3 и 4 степени происходило с более высокой частотой у пациентов, получавших каботегравир с рилпивиринном, по сравнению с пациентами, которые продолжали получать тАРТ. Данные явления, как правило, протекали бессимптомно и не приводили к прекращению применения каботегравира с рилпивиринном.

В исследовании ATLAS-2M сообщалось об одном случае панкреатита с летальным исходом, который сопровождался повышением активности липаз 4 степени и рядом искажающих факторов (включая панкреатит в анамнезе) и для которого нельзя исключить причинно-следственную связь с инъекционным режимом терапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

Телефон: +7 7172 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231-85-14

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика

Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 60 83-00-73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800 800-26-26

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

К настоящему времени случаев передозировки каботегравиром не выявлено.

Лечение

Специфическое лечение передозировки каботегравиром отсутствует. В случае передозировки по необходимости следует проводить поддерживающее лечение пациента с надлежащим мониторингом.

Известно, что каботегравир в значительной степени связывается с белками плазмы крови, поэтому маловероятно, что диализ может обеспечить эффективное выведение препарата из организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противовирусные средства системного действия; противовирусные средства прямого действия; ингибиторы интегразы.

Код АТХ: J05AJ04

Механизм действия

Каботегравир ингибирует интегразу ВИЧ посредством связывания с активным участком интегразы и блокирования этапа переноса цепей при интеграции ретровирусной

дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ.

Фармакодинамические эффекты

Противовирусная активность в культуре клеток

Каботегравир продемонстрировал противовирусную активность в отношении лабораторных штаммов ВИЧ-1 дикого типа при средней концентрации препарата, необходимой для подавления репликации вируса на 50 % (EC_{50}), составляющей 0,22 нМ в моноклеарных клетках периферической крови (МКПК), 0,74 нМ в 293Т-клетках и 0,57 нМ в МТ-4 клетках. Каботегравир продемонстрировал противовирусную активность в культуре клеток в отношении панели, состоящей из 24 клинических изолятов ВИЧ-1 (три в субтипах А, В, С, D, Е, F и G группы М и три в группе О), со значениями EC_{50} в диапазоне от 0,02 нМ до 1,06 нМ для ВИЧ-1. Значения EC_{50} каботегравира в отношении трех клинических изолятов ВИЧ-2 варьировали от 0,10 нМ до 0,14 нМ. Клинические данные у пациентов с ВИЧ-2 отсутствуют.

Противовирусная активность в сочетании с другими лекарственными препаратами

Ни один из лекарственных препаратов с собственной противовирусной активностью в отношении ВИЧ не проявлял антагонизма к антиретровирусной активности каботегравира (оценку *in vitro* проводили в сочетании с рилпивирином, ламивудином, тенофовиром и эмтрицитабином).

Резистентность in vitro

Выделение из штамма ВИЧ-1 дикого типа и активность в отношении резистентных штаммов

Во время 112-дневного пассажа штамма ПИВ не были обнаружены вирусы с более чем 10-кратным увеличением EC_{50} каботегравира. Следующие мутации интегразы возникали после пассажа ВИЧ-1 дикого типа (с полиморфизмом T124A) в присутствии каботегравира: Q146L (диапазон кратности изменения [КИ] 1,3–4,6), S153Y (диапазон КИ 2,8–8,4) и I162M (КИ = 2,8). Как было отмечено выше, обнаружение T124A представляет собой селекцию уже существующего редкого варианта вируса, не обладающего отличительной чувствительностью к каботегравирu. При проведении пассажа ВИЧ-1 дикого типа NL-432 в присутствии 6,4 нМ каботегравира на протяжении 56 дней не происходило селекции аминокислотных замен на данном участке интегразы.

Среди многочисленных мутаций наиболее высокая КИ отмечалась для штаммов вируса с мутациями Q148K или Q148R. Мутации E138K/Q148H приводили к 0,92-кратному снижению чувствительности к каботегравирu, мутации E138K/Q148R – к 12-кратному снижению, а мутации E138K/Q148K – к 81-кратному снижению. Мутации G140C/Q148R и G140S/Q148R

приводили к 22- и 12-кратному снижению чувствительности к каботегравир у соответственно.

В то время как мутация N155H не приводила к изменению чувствительности к каботегравир у, мутации N155H/Q148R приводили к 61-кратному снижению чувствительности. Другими мутациями, которые приводили к КИ в диапазоне 5–10, являются: T66K/L74M (КИ = 6,3), G140S/Q148K (КИ = 5,6), G140S/Q148H (КИ = 6,1) и E92Q/N155H (КИ = 5,3).

Резистентность in vivo

По результатам объединенного анализа данных, полученных в исследованиях FLAIR и ATLAS, число пациентов, соответствовавших критериям подтвержденной вирусологической неудачи (ПтВН), было небольшим. В сводном анализе было выявлено 7 случаев ПтВН в группах, получавших каботегравир с рилпивирин ом (7/591, 1,2 %), и 7 случаев ПтВН в группах текущей антиретровирусной терапии (7/591, 1,2 %). В трех случаях ПтВН в группе каботегравира с рилпивирин ом в исследовании FLAIR с доступными данными по резистентности имел место подтип A1 вируса. Кроме того, в 2 из 3 случаев ПтВН имела место возникшая во время лечения, связанная с резистентностью к ИНИ замена Q148R, а в 1 из 3 случаев имела место замена G140R с пониженной фенотипической чувствительностью к каботегравир у. Во всех трех случаях ПтВН имела место одна замена, связанная с резистентностью к рилпивирин у: K101E, E138E/A/K/T или E138K, в 2 из 3 случаев была продемонстрирована пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивирин у. В 3 случаях ПтВН в исследовании ATLAS имели место подтипы вируса A, A1 и AG. В 1 из 3 случаев ПтВН на момент неудачи имела место замена N155H, связанная с резистентностью к ИНИ, с пониженной фенотипической чувствительностью к каботегравир у. Во всех 3 случаях ПтВН на момент неудачи имела место одна замена, связанная с резистентностью к рилпивирин у (E138A, E138E/K или E138K), и отмечалась пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивирин у. В 2 из 3 случаев ПтВН связанные с резистентностью к рилпивирин у замены, отмеченные на момент неудачи, были также отмечены на исходном уровне в ДНК ВИЧ-1 в МКПК.

Седьмой пациент с ПтВН (исследование FLAIR) не получал инъекции.

Следующие замены, связанные с резистентностью к каботегравир у длительного действия в виде инъекций, отмечались в исследованиях ATLAS и FLAIR: G140R (n = 1), Q148R (n = 2) и N155H (n = 1).

В исследовании ATLAS-2M 10 пациентов соответствовали критериям ПтВН на 48-й неделе: 8 пациентов (1,5 %) в группе, получавшей инъекции 1 раз в 8 недель (Q8W), и 2 пациента (0,4 %) в группе, получавшей инъекции 1 раз в 4 недели (Q4W). Восемь пациентов

соответствовали критериям ПтВН на 24-й неделе или ранее.

На исходном уровне в группе Q8W у 5 пациентов имелись мутации Y181Y/C+H221H/Y, Y188Y/F/H/L, Y188L, E138A или E138E/A, связанные с резистентностью к рилпивирину, и у 1 пациента имелась мутация G140G/R, связанная с резистентностью к каботегравиру (в дополнение к указанной выше мутации Y188Y/F/H/L, связанной с резистентностью к рилпивирину). Во временной точке подозреваемой вирусологической неудачи (ПдВН) в группе Q8W у 6 пациентов имелись мутации, связанные с резистентностью к рилпивирину, при этом за период от начала исследования до временной точки ПдВН у 2 пациентов возникла дополнительная мутация K101E и у 1 пациента – дополнительная мутация E138E/K. КИ чувствительности к рилпивирину превышала пороговое биологическое значение у 7 пациентов и находилась в диапазоне от 2,4 до 15. У пяти из 6 пациентов с заменой, связанной с резистентностью к рилпивирину, также имелись замены, связанные с резистентностью к ИнИ: N155H (n = 2); Q148R; Q148Q/R+N155N/H (n = 2). Замена L74I, связанная с резистентностью к ИнИ, была отмечена у 4/7 пациентов. У одного пациента не удалось провести генотипический и фенотипический анализ интегразы, у другого пациента были недоступны данные о фенотипической чувствительности к каботегравиру. КИ чувствительности в группе Q8W варьировала от 0,6 до 9,1 для каботегравира, от 0,8 до 2,2 для долутегравира и от 0,8 до 1,7 для биктегравира.

В группе Q4W на исходном уровне ни у одного из пациентов не были отмечены замены, связанные с резистентностью к рилпивирину или ИнИ. У одного пациента имелась замена G190Q, связанная с резистентностью к ННИОТ, в комбинации с полиморфизмом V189I в отношении ННИОТ. Во временной точке ПдВН у одного пациента имелись возникшие во время лечения замены K101E+M230L, связанные с резистентностью к рилпивирину, у другого пациента сохранялись замены G190Q+V189I, связанные с резистентностью к ННИОТ, а также была отмечена дополнительная мутация V179V/I. У обоих пациентов отмечалась пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивирину. У обоих пациентов при ПдВН также имелись мутации Q148R+E138E/K либо N155N/H, связанные с резистентностью к ИнИ, и у одного пациента отмечалась пониженная чувствительность к каботегравиру. Ни у одного из пациентов не была отмечена замена L74I, связанная с резистентностью к ИнИ. КИ чувствительности в группе Q4W варьировала от 1,8 до 4,6 для каботегравира, от 1,0 до 1,4 для долутегравира и от 1,1 до 1,5 для биктегравира.

Клиническая эффективность и безопасность

Эффективность каботегавира с рилпивирином была оценена в двух рандомизированных, многоцентровых, открытых исследованиях III фазы по оценке не меньшей эффективности, в параллельных группах, с использованием активного контрольного препарата – FLAIR (201584) и ATLAS (201585). Первичный анализ был проведен после того, как все пациенты завершили визит на 48-й неделе или досрочно прекратили участие в исследовании.

Пациенты с вирусологической супрессией (на фоне применения предыдущего режима терапии на основе долутегавира в течение 20 недель)

В исследовании FLAIR 629 инфицированных ВИЧ-1 пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРТ), на протяжении 20 недель получали терапию, включавшую долутегавир –ИНИ (комбинацию фиксированных доз долутегавир/абакавир/ламивудин или долутегавир в сочетании с двумя другими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы при наличии у пациента аллеля HLA-B*5701). Затем пациенты с вирусологической супрессией (концентрация РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл, n = 566) были рандомизированы (1:1) на получение терапии каботегавиром и рилпивирином или на продолжение тАРТ. У пациентов, рандомизированных на терапию каботегавиром и рилпивирином, лечение начиналось с вводной пероральной терапии каботегавиром в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивирином в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель, после чего пациенты были переведены на терапию каботегавиром в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 600 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 400 мг) и рилпивирином в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 900 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 600 мг) ежемесячно на протяжении дополнительных 44 недель. Это исследование было продлено до 96 недель.

Пациенты с вирусологической супрессией (при стабильной предшествующей АРТ на протяжении не менее 6 месяцев)

В исследовании ATLAS 616 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией (концентрация РНК ВИЧ-1 менее 50 копий/мл, на протяжении не менее 6 месяцев), ранее получавших АРТ, были рандомизированы (1:1) на получение терапии каботегавиром и рилпивирином или на продолжение тАРТ. У пациентов, рандомизированных на терапию каботегавиром и рилпивирином, лечение начиналось с вводной пероральной терапии каботегавиром в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивирином в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель, после чего пациенты были переведены на терапию каботегавиром в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 600 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 400 мг) и рилпивирином в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 900 мг;

2-й месяц и далее: инъекция в дозе 600 мг) ежемесячно на протяжении дополнительных 44 недель. В исследовании ATLAS 50 %, 17 % и 33 % пациентов получали препарат группы ННИОТ, ИП или ИНИ (соответственно) в качестве третьего препарата на исходном уровне до рандомизации, этот процент оставался сопоставимым между группами терапии.

Сводный анализ

По результатам сводного анализа, в начале исследования в группе каботегавира и рилпивирина медиана возраста пациентов составляла 38 лет, 27 % были женского пола, 27 % были представителями не европеоидной расы, у 1 % возраст составлял ≥ 65 лет и у 7 % число CD4+ клеток составляло менее 350 клеток/мм³; данные характеристики были сопоставимы между группами терапии.

Первичной конечной точкой в обоих исследованиях была доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа в популяции ITT-E).

В сводном анализе двух базовых исследований терапия каботегавиrom и рилпивиринom была не менее эффективна, чем тАРТ, применительно к доле пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл (1,9 % и 1,7 % соответственно) на 48-й неделе.

Скорректированное различие между группами каботегавира с рилпивиринom и тАРТ (0,2; 95 % доверительный интервал (ДИ): -1,4; 1,7) в сводном анализе соответствовало критерию не меньшей эффективности (верхняя граница 95 % ДИ менее 4 %).

Первичная конечная точка, а также другие результаты на 48-й неделе, в том числе результаты в зависимости от основных исходных факторов, для исследований FLAIR и ATLAS приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Вирусологические результаты рандомизированной терапии в исследованиях FLAIR и ATLAS на 48-й неделе (одномоментный анализ)

	FLAIR		ATLAS		Объединенные данные	
	CAB+RPV N = 283	тАРТ N = 283	CAB+RPV N = 308	тАРТ N = 308	CAB+RPV N = 591	тАРТ N = 591
РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл† (%)	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Различие между группами терапии, % (95 % ДИ)*	-0,4 (-2,8; 2,1)		0,7 (-1,2; 2,5)		0,2 (-1,4; 1,7)	
РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (%)	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)

Различие между группами терапии, % (95 % ДИ)*	0,4 (–3,7; 4,5)		–3,0 (–6,7; 0,7)		–1,4 (–4,1; 1,4)	
Отсутствие вирусологических данных во временном окне 48 недель (%)	12 (4,2)	12 (4,2)	18 (5,8)	11 (3,6)	30 (5,1)	23 (3,9)
Причины:						
Прекращение исследования/ применения исследуемого препарата по причине нежелательного явления или смерти (%)	8 (2,8)	2 (0,7)	11 (3,6)	5 (1,6)	19 (3,2)	7 (1,2)
Прекращение исследования / применения исследуемого препарата по другим причинам (%)	4 (1,4)	10 (3,5)	7 (2,3)	6 (1,9)	11 (1,9)	16 (12,7)
Отсутствуют данные во временном окне, но участие в исследовании продолжается (%)	0	0	0	0	0	0

† Включены пациенты, у которых была прекращена терапия в связи с отсутствием эффективности, при отсутствии вирусологической супрессии.

* Скорректировано по исходным факторам стратификации.

САВ – кабогравир, RPV – рилпивирин, тАРТ – текущая антиретровирусная терапия, N – число пациентов в каждой группе терапии, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе в зависимости от основных исходных факторов (результаты одномоментного анализа)

Исходные факторы		Объединенные данные исследований FLAIR и ATLAS	
		CAB+RPV N = 591 n/N (%)	тАРТ N = 591 n/N (%)
Исходное число CD4+ клеток (клеток/мм ³)	< 350	0/42	2/54 (3,7)
	от ≥ 350 до < 500	5/120 (4,2)	0/117
	≥ 500	6/429 (1,4)	8/420 (1,9)
Пол	Мужской	6/429 (1,4)	9/423 (2,1)
	Женский	5/162 (3,1)	1/168 (0,6)
Расовая принадлежность	Европеоидная раса	9/430 (2,1)	7/408 (1,7)
	Негроидная раса / афроамериканцы	2/109 (1,8)	3/133 (2,3)
	Монголоидная раса / другое	0/52	0/48
ИМТ	< 30 кг/м ²	6/491 (1,2)	8/488 (1,6)
	≥ 30 кг/м ²	5/100 (5,0)	2/103 (1,9)
Возраст (лет)	< 50	9/492 (1,8)	8/466 (1,7)
	≥ 50	2/99 (2,0)	2/125 (1,6)

Исходная противовирусная терапия при рандомизации	ИП	1/51 (2,0)	0/54
	ИнИ	6/385 (1,6)	9/382 (2,4)
	ННИОТ	4/155 (2,6)	1/155 (0,6)

САВ – кабогравир, RPV – рилпивирин, ИМТ – индекс массы тела, ИП – ингибитор протеазы, ИнИ – ингибитор интегразы, ННИОТ – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

В исследованиях FLAIR и ATLAS различия между группами терапии были сопоставимы для различных исходных характеристик (число CD4+ клеток, пол, возраст, расовая принадлежность, ИМТ, группа третьего препарата на исходном уровне).

Исследование FLAIR – 96-я неделя

В исследовании FLAIR на 96-й неделе результаты оставались сопоставимыми с результатами на 48-й неделе. Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл в группе кабогравира с рилпивирин (n = 283) и в группе ТАРТ (n = 283) составляла 3,2 % и 3,2 % соответственно (скорректированная разница между группой кабогравира с рилпивирин и группой ТАРТ [0,0; 95 % ДИ: -2,9; 2,9]). Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови менее 50 копий/мл в группе кабогравира с рилпивирин и в группе ТАРТ составляла 87 % и 89 % соответственно (скорректированная разница между группой кабогравира с рилпивирин и группой ТАРТ [-2,8; 95 % ДИ: -8,2; 2,5]).

Исследование FLAIR – 124-я неделя: применение инъекций с вводной пероральной терапией и без нее

В исследовании FLAIR на 124-й неделе была проведена оценка безопасности и эффективности для пациентов, выбравших переход (на 100-й неделе) с режима терапии комбинацией фиксированных доз долутегавира/абакавира/ламивудина на режим терапии кабогравиром с рилпивирин в расширенной фазе исследования. Пациентам была предоставлена возможность перехода с фазой вводной пероральной терапии или без нее, тем самым составляя группу с вводной пероральной терапией (n = 121) и группу без вводной пероральной терапии (n = 111).

На 124-й неделе доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл составляла 0,8 % и 0,9 % в группах с вводной терапией и без вводной терапии соответственно.

Показатели вирусологической супрессии (РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) были сходными между группой с вводной терапией (93,4 %) и группой без вводной терапии (99,1 %).

Режим дозирования 1 раз в 2 месяца

Пациенты с вирусологической супрессией (при стабильной предшествующей АРТ на протяжении не менее 6 месяцев)

Эффективность и безопасность кабогравира в виде инъекций при введении каждые 2 месяца

были оценены в одном рандомизированном, многоцентровом, открытом исследовании IIIb фазы по оценке не меньшей эффективности, в параллельных группах – ATLAS-2M (207966). Первичный анализ был проведен после того, как все пациенты завершили визит на 48-й неделе или досрочно прекратили участие в исследовании.

В исследовании ATLAS-2M 1045 инфицированных ВИЧ-1 пациентов с вирусологической супрессией, ранее получавших АРТ, были рандомизированы (1:1) на получение терапии каботегравиром и рилпивиринном в виде инъекций каждые 2 месяца или ежемесячно. У пациентов, изначально получавших терапию, не содержащую каботегравир и рилпивирин, была проведена вводная пероральная терапия каботегравиром в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивиринном в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель.

Пациенты, рандомизированные на терапию каботегравиром в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 600 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 400 мг) и рилпивиринном в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 900 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 600 мг) 1 раз в месяц, получали данную терапию на протяжении дополнительных 44 недель.

Пациенты, рандомизированные на терапию каботегравиром в виде инъекций (инъекция в дозе 600 мг в 1-й, 2-й, 4-й месяц и затем каждые 2 месяца) и рилпивиринном в виде инъекций (инъекция в дозе 900 мг в 1-й, 2-й, 4-й месяц и затем каждые 2 месяца) 1 раз в 2 месяца, получали данную терапию на протяжении дополнительных 44 недель. До рандомизации 63 %, 13 % и 24 % пациентов получали каботегравир с рилпивиринном на протяжении 0 недель, 1–24 недель и более 24 недель соответственно.

В начале исследования медиана возраста пациентов составляла 42 года, 27 % были женского пола, 27 % были представителями не европеоидной расы, у 4 % возраст составлял ≥ 65 лет и у 6 % число CD4+ клеток составляло менее 350 клеток/мм³; данные характеристики были сопоставимы между группами терапии.

Первичной конечной точкой в исследовании ATLAS-2M была доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе (алгоритм одномоментного анализа в популяции ITT-E).

В исследовании ATLAS-2M терапия каботегравиром и рилпивиринном при введении каждые 2 месяца была не менее эффективна, чем терапия каботегравиром и рилпивиринном при ежемесячном введении, применительно к доле пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл (1,7 % и 1,0 % соответственно) на 48-й неделе.

Скорректированное различие между группами, получавшими кабогтегравир с рипипавирином каждые 2 месяца и каждый месяц (0,8; 95 % ДИ: -0,6; 2,2), соответствовало критерию не меньшей эффективности (верхняя граница 95 % ДИ менее 4 %).

Таблица 5. Вирусологические результаты рандомизированной терапии в исследовании ATLAS-2M на 48-й неделе (одномоментный анализ)

	Введение каждые 2 месяца (Q8W)	Введение каждый месяц (Q4W)
	N = 522 (%)	N = 523 (%)
РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл [†] (%)	9 (1,7)	5 (1,0)
Различие между группами терапии, % (95 % ДИ)*	0,8 (-0,6; 2,2)	
РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл (%)	492 (94,3)	489 (93,5)
Различие между группами терапии, % (95 % ДИ)*	0,8 (-2,1; 3,7)	
Отсутствие вирусологических данных во временном окне 48 недель	21 (4,0)	29 (5,5)
Причины:		
Прекращение исследования по причине нежелательного явления или смерти (%)	9 (1,7)	13 (2,5)
Прекращение исследования по другим причинам (%)	12 (2,3)	16 (3,1)
Отсутствуют данные во временном окне, но участие в исследовании продолжается (%)	0	0

[†] Включены пациенты, у которых была прекращена терапия в связи с отсутствием эффективности, при отсутствии вирусологической супрессии.

* Скорректировано по исходным факторам стратификации.

Q8W – 1 раз в 8 недель, Q4W – 1 раз в 4 недели, N – число пациентов в каждой группе терапии, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 6. Доля пациентов с концентрацией РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 48-й неделе в зависимости от основных исходных факторов (результаты одномоментного анализа)

Исходные факторы		Число пациентов с РНК ВИЧ-1 ≥ 50 копий/мл/ Всего оценено (%)	
		Введение каждые 2 месяца (Q8W)	Введение каждый месяц (Q4W)
Исходное число CD4+ клеток (клеток/мм ³)	< 350	1/35 (2,9)	1/27 (3,7)
	от 350 до < 500	1/96 (1,0)	0/89
	≥ 500	7/391 (1,8)	4/407 (1,0)
Пол	Мужской	4/385 (1,0)	5/380 (1,3)
	Женский	5/137 (3,5)	0/143
Расовая принадлежность	Европеоидная раса	5/370 (1,4)	5/393 (1,3)
	Не европеоидная раса	4/152 (2,6)	0/130
	Негроидная раса / афроамериканцы	4/101 (4,0)	0/90

	Не негроидная раса / не афроамериканцы	5/421 (1,2)	5/421 (1,2)
ИМТ	< 30 кг/м ² ≥ 30 кг/м ²	3/409 (0,7) 6/113 (5,3)	3/425 (0,7) 2/98 (2,0)
Возраст (лет)	< 35 от 35 до < 50 ≥ 50	4/137 (2,9) 3/242 (1,2) 2/143 (1,4)	1/145 (0,7) 2/239 (0,8) 2/139 (1,4)
Предшествующая терапия каботегравиром и рилпивиринном	Отсутствует 1–24 недели > 24 недель	5/327 (1,5) 3/69 (4,3) 1/126 (0,8)	5/327 (1,5) 0/68 0/128

Q8W – 1 раз в 8 недель, Q4W – 1 раз в 4 недели, ИМТ – индекс массы тела.

В исследовании ATLAS-2M различие между группами терапии в первичной конечной точке в зависимости от исходных характеристик (число CD4+ клеток, пол, расовая принадлежность, ИМТ, возраст и предшествующая терапия каботегравиром и рилпивиринном) не было клинически значимым.

Результаты по эффективности на 96-й неделе согласуются с результатами в первичной конечной точке на 48-й неделе. Инъекционное применение каботегравира с рилпивиринном при введении 1 раз в 2 месяца продемонстрировало не меньшую эффективность, чем при введении 1 раз в месяц. Доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 96-й неделе при введении каботегравира с рилпивиринном 1 раз в 2 месяца (n = 522) и 1 раз в месяц (n = 523) составляла 2,1 % и 1,1 % соответственно (скорректированная разница в лечении между режимами с введением 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,0; 95 % ДИ: -0,6; 2,5]).

Доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови < 50 копий/мл на 96-й неделе при введении каботегравира с рилпивиринном 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц составляла 91 % и 90,2 % соответственно (скорректированная разница в лечении между режимами с введением 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [0,8; 95 % ДИ: -2,8; 4,3]).

Результаты по эффективности на 152-й неделе согласуются с результатами в первичной конечной точке на 48-й неделе и 96-й неделе. Инъекционное применение каботегравира с рилпивиринном при введении 1 раз в 2 месяца продемонстрировало не меньшую эффективность, чем при введении 1 раз в месяц. В анализе популяции назначенного лечения (ИТТ) доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 50 копий/мл на 152-й неделе при введении каботегравира с рилпивиринном 1 раз в 2 месяца (n = 522) и 1 раз в месяц (n = 523) составляла 2,7 % и 1,0 % соответственно (скорректированная разница в лечении между режимами с введением 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,7; 95 % ДИ: 0,1; 3,3]). В анализе популяции ИТТ доля пациентов с РНК ВИЧ-1 в плазме крови < 50 копий/мл на 152-й неделе при введении каботегравира с рилпивиринном 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц составляла 87 % и 86 %

соответственно (скорректированная разница в лечении между режимами с введением 1 раз в 2 месяца и 1 раз в месяц [1,5; 95 % ДИ: -2,6; 5,6]).

Апостериорный анализ

С помощью многофакторного анализа объединенных результатов исследований III фазы (ATLAS через 96 недель, FLAIR через 124 недели и ATLAS-2M через 152 недели) было изучено влияние различных факторов на риск возникновения ПтВН. С помощью анализа исходных факторов были изучены исходные характеристики вируса и участников исследований, а также режим дозирования; многофакторный анализ включал исходные факторы и учитывал прогнозируемые концентрации препарата в плазме крови после исходного уровня на момент ПтВН, используя регрессионное моделирование с процедурой отбора переменных. По истечении суммарно 4291 человеко-года нескорректированная частота встречаемости ПтВН составляла 0,54 на 100 человеко-лет; было зарегистрировано 23 случая ПтВН (1,4 % из 1651 участника исследований).

Анализ исходных факторов продемонстрировал связь между ПтВН и мутациями резистентности к рилпивирину (отношение частоты встречаемости [IRR] = 21,65, $p < 0,0001$), ВИЧ-1 подтипа A6/A1 (IRR = 12,87, $p < 0,0001$) и индексом массы тела (IRR = 1,09 при увеличении на 1 единицу, $p = 0,04$; IRR = 3,97 при $\geq 30 \text{ кг/м}^2$, $p = 0,01$).

Другие переменные, включая режим дозирования 1 раз в 4 недели (Q4W) или 1 раз в 8 недель (Q8W), принадлежность к женскому полу или мутации резистентности к кабогравир/ИНИ, не имели значимой связи с ПтВН. Комбинация по крайней мере двух из следующих ключевых исходных факторов была связана с повышенным риском ПтВН: мутации резистентности к рилпивирину, ВИЧ-1 подтипа A6/A1 или ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ (см. таблицу 7).

Таблица 7. Вирусологические результаты относительно наличия ключевых исходных факторов: мутации резистентности к рилпивирину, ВИЧ-1 подтипа A6/A1^a и ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$

Исходные факторы (количество)	Вирусологический успех (%) ^b	Подтвержденная вирусологическая неудача (%) ^c
0	844/970 (87,0)	4/970 (0,4)
1	343/404 (84,9)	8/404 (2,0) ^d
≥ 2	44/57 (77,2)	11/57 (19,3) ^e
Всего (95 % доверительный интервал)	1231/1431 (86,0) (84,1 %, 87,8 %)	23/1431 (1,6) ^f (1,0 %, 2,4 %)

а. Классификация подтипа ВИЧ-1 A1 или A6 на основе панели Национальной библиотеки Лос-Аламоса из базы данных последовательностей ВИЧ (июнь 2020 г.).

б. На основании алгоритма одномоментного анализа FDA при РНК < 50 копий/мл в исследовании ATLAS (48 неделя), FLAIR (124 неделя) и ATLAS-2M (152 неделя).

в. Определяется как два последовательных измерения РНК ВИЧ ≥ 200 копий/мл.

г. Положительная прогностическая значимость (PPV) < 2 %; отрицательная прогностическая значимость (NPV) 98,5 %; чувствительность 34,8 %; специфичность 71,9 %.
д. PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; чувствительность 47,8 %; специфичность 96,7 %.
е. Набор данных для анализа со всеми непропущенными ковариатами для исходных факторов (из суммарно 1651 участника).

Среди пациентов, имеющих по крайней мере два из этих факторов риска, доля пациентов с ПтВН была выше, чем среди пациентов, имеющих один или ни одного фактора риска, при этом ПтВН была выявлена у 6 из 24 пациентов [25,0 %, 95 % ДИ (9,8 %; 46,7 %)], получавших инъекции 1 раз в 2 месяца, и у 5 из 33 пациентов [15,2 %, 95 % ДИ (5,1 %; 31,9 %)], получавших инъекции 1 раз в месяц.

Переходная пероральная терапия другими антиретровирусными препаратами

В ретроспективный анализ объединенных данных из трех клинических исследований (FLAIR, ATLAS-2M и LATTE-2 / 200056) были включены 29 пациентов, которые получали переходную пероральную терапию с применением другой АРТ, отличной от каботегавира с рилпивиринем (альтернативная переходная пероральная терапия, АППТ), в среднем в течение 59 дней (25-й и 75-й процентиль 53–135) во время лечения каботегавиром с рилпивиринем в виде инъекций длительного действия. Медиана возраста пациентов составляла 32 года, 14 % были женского пола, 31 % были представителями не европеоидной расы, 97 % получали терапию на основе ИНИ в качестве АППТ, 41 % получали ННИОТ как часть АППТ (включая рилпивирин в 11 из 12 случаев) и 62 % получали НИОТ. Три пациента были исключены из исследований во время АППТ или вскоре после АППТ по причинам, не связанным с безопасностью. У большинства (≥ 96 %) пациентов сохранялась вирусологическая супрессия (РНК ВИЧ-1 в плазме крови < 50 копий/мл). Во время АППТ и в период после АППТ (до двух инъекционных введений каботегавира с рилпивиринем после АППТ) не наблюдалось случаев ПтВН (РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 200 копий/мл).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика каботегавира сопоставима у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Фармакокинетическая вариабельность каботегавира является умеренной. В исследованиях I фазы с участием здоровых добровольцев межсубъектный коэффициент вариации (CVb%) для AUC, C_{max} и C_t составлял от 26 до 34 % у здоровых добровольцев и от 28 до 56 % у инфицированных ВИЧ-1 пациентов.

Внутрисубъектная вариабельность показателей (CVw%) была ниже, чем межсубъектная вариабельность.

Таблица 8. Фармакокинетические параметры после приема каботегавира внутрь 1 раз в сутки

Фаза терапии	Режим дозирования	Среднее геометрическое (5-й, 95-й процентиль) ^а		
		AUC _(0-τ) ^б (мкг × ч/мл)	C _{max} (мкг/мл)	C _τ (мкг/мл)
Вводная пероральная терапия ^в	30 мг 1 раз в сутки	145 (93,5; 224)	8,0 (5,3; 11,9)	4,6 (2,8; 7,5)

а. Значения фармакокинетических параметров основаны на сводных результатах индивидуальной ретроспективной оценки в исследованиях FLAIR и ATLAS с использованием популяционной фармакокинетической модели для каботегавира (n = 581).

б. τ – интервал дозирования: 24 ч для приема внутрь.

в. Значения фармакокинетических параметров для вводной пероральной терапии отражают равновесное состояние.

Абсорбция

Каботегавир быстро всасывается после приема внутрь, медиана T_{max} достигается через 3 часа после приема препарата в виде таблеток. При приеме препарата один раз в сутки фармакокинетическое равновесное состояние достигается через 7 суток.

Препарат Каботегавир можно принимать независимо от приема пищи. Прием пищи увеличивает степень всасывания каботегавира. Биодоступность каботегавира не зависит от состава пищи: прием пищи с высоким содержанием жиров приводил к увеличению AUC_(0-∞) и C_{max} каботегавира на 14 % по сравнению с приемом препарата натощак. Данные изменения не являются клинически значимыми.

Абсолютная биодоступность каботегавира не установлена.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, каботегавир в значительной степени (> 99 %) связывается с белками плазмы крови человека. После приема внутрь препарата в виде таблеток средний кажущийся объем распределения (V_z/F) каботегавира в плазме крови составлял 12,3 л. По примерной оценке, у человека средний кажущийся объем распределения в центральной камере (V_c/F) для каботегавира в плазме крови составлял 5,27 л, а средний кажущийся объем распределения в периферической камере (V_p/F) – 2,43 л.

Эти оценочные значения объема, а также предположение о высоком значении биодоступности, дают основания предполагать частичное распределение каботегавира во внеклеточном пространстве.

Каботегавир обнаруживается в мужских и женских половых путях. Медиана соотношения концентрации препарата в цервикальной и вагинальной тканях и в плазме крови составляла от

0,16 до 0,28, а медиана соотношения концентрации препарата в тканях прямой кишки и в плазме крови составляла $\leq 0,08$ через 4, 8 и 12 недель после однократного внутримышечного введения препарата в дозе 400 мг.

Каботегравир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших каботегравир в виде инъекций и рилпивирин в виде инъекций, соотношение концентрации каботегравира в СМЖ и в плазме крови [медиана (диапазон)] ($n = 16$) составляло 0,003 (от 0,002 до 0,004) через одну неделю после инъекции каботегравира в равновесном состоянии (1 раз в 4 недели (Q4W) или 1 раз в 8 недель (Q8W)). В соответствии с терапевтическими значениями концентрации каботегравира в СМЖ, концентрация РНК ВИЧ-1 в СМЖ ($n = 16$) составляла менее 50 копий/мл у 100 % и менее 2 копий/мл у 15 из 16 (94 %) пациентов. В той же временной точке концентрация РНК ВИЧ-1 в плазме крови ($n = 18$) составляла менее 50 копий/мл у 100 % и менее 2 копий/мл у 12 из 18 (66,7 %) пациентов.

In vitro каботегравир не является субстратом полипептида-переносчика органических анионов (ОАТР) 1В1, ОАТР2В1, ОАТР1В3 или переносчика органических катионов (ОСТ1).

Биотрансформация

Каботегравир метаболизируется главным образом с помощью UGT1A1 при незначительном участии UGT1A9. Каботегравир является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, и составляет более 90 % от общего содержания радиоактивно меченых соединений в плазме крови. У человека после приема внутрь каботегравир выводится преимущественно посредством метаболизма, выведение почками неизмененного препарата незначительно (менее 1 % дозы). 47 % общей дозы при приеме внутрь выводится в неизмененном виде через кишечник. Неизвестно, обусловлено ли это явление, полностью или частично, неполным всасыванием лекарственного препарата или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который может подвергаться дальнейшему распаду с образованием исходного соединения в просвете кишечника.

Каботегравир был обнаружен в образцах желчи из двенадцатиперстной кишки. Глюкуронидный метаболит каботегравира был также представлен в некоторых, но не во всех образцах желчи из двенадцатиперстной кишки. 27 % общей дозы при приеме внутрь выводится почками, преимущественно в форме глюкуронидного метаболита (75 % радиоактивно меченых соединений в моче, 20 % общей дозы).

Каботегравир не является клинически значимым ингибитором следующих ферментов и переносчиков: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 и UGT2B17,

P-gr, BCRP, экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP), OATP1B1, OATP1B3, выводящего белка-переносчика лекарственных препаратов и токсинов (MATE) 1, MATE 2-K, белка множественной лекарственной резистентности (MRP) 2 или MRP4.

Элиминация

Средний конечный период полувыведения каботегравира составляет 41 ч, а кажущийся клиренс (Cl/F) – 0,21 л/ч.

Полиморфизм

В мета-анализе исследований с участием здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов, у участников с генотипами UGT1A1, при которых отмечается слабый метаболизм каботегравира, было выявлено в среднем 1,3–1,5-кратное увеличение равновесных значений AUC, C_{max} и C_t каботегравира, по сравнению с участниками с генотипами, при которых отмечается нормальный метаболизм посредством UGT1A1. Данные различия не считаются клинически значимыми. У пациентов с полиморфизмом UGT1A1 коррекция дозы не требуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В популяционных фармакокинетических анализах не было выявлено клинически значимое влияние возраста на экспозицию каботегравира.

Данные по фармакокинетике каботегравира у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин, не на диализе) и соответствующими здоровыми добровольцами. У пациентов с нарушением функции почек от легкой до тяжелой степени (не находящихся на диализе) коррекция дозы не требуется. У пациентов, находящихся на диализе, применение каботегравира не изучено.

Пациенты с нарушением функции печени

Не наблюдалось клинически значимых различий фармакокинетики между пациентами с нарушением функции печени средней степени и соответствующими здоровыми добровольцами. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) коррекция дозы не требуется. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) на фармакокинетику каботегравира не изучено.

Пол

В популяционных фармакокинетических анализах не было выявлено клинически значимое влияние пола на экспозицию каботегавира, поэтому коррекция дозы на основании половой принадлежности не требуется.

Расовая принадлежность

В популяционных фармакокинетических анализах не было выявлено клинически значимое влияние расы на экспозицию каботегавира, поэтому коррекция дозы на основании расовой принадлежности не требуется.

Индекс массы тела

В популяционных фармакокинетических анализах не было выявлено клинически значимое влияние ИМТ на экспозицию каботегавира, поэтому коррекция дозы на основании ИМТ не требуется.

5.3. Данные доклинической безопасности

Канцерогенез/мутагенез

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

Исследования репродуктивной токсичности

Не наблюдалось влияние на фертильность самцов или самок крыс, получавших каботегавир перорально в дозах до 1000 мг/кг/сутки (что более чем в 20 раз превышает экспозицию у человека при применении в максимальной рекомендуемой дозе [МРДЧ]).

В исследовании развития эмбриона и плода после перорального введения каботегавира беременным самкам кроликов в дозах до 2000 мг/кг/сутки (что соответствует 0,66-кратной экспозиции у человека при применении в МРДЧ) или беременным самкам крыс в дозах до 1000 мг/кг/сутки (что более чем в 30 раз превышает экспозицию у человека при применении в МРДЧ) нежелательное воздействие на развитие не наблюдалось. У крыс при введении препарата в дозе 1000 мг/кг/сутки было отмечено изменение роста плода (снижение массы тела). В исследованиях на беременных самках крыс было продемонстрировано, что каботегавир проникает через плаценту и может быть обнаружен в тканях плода.

В исследованиях воздействия на пре- и постнатальное развитие (ППН) у крыс каботегавир в дозе 1000 мг/кг/сутки (что более чем в 30 раз превышает экспозицию у человека при применении в МРДЧ) воспроизводимо вызывал задержку начала родов и увеличение числа

случаев мертворождений и неонатальной смертности. Применение каботегавира в более низкой дозе 5 мг/кг/сутки (что примерно в 10 раз превышает экспозицию у человека при применении в МРДЧ) не было связано с задержкой начала родов или неонатальной смертностью. В исследованиях на кроликах и крысах не было отмечено воздействие на выживаемость плода при родах путем кесарева сечения. Учитывая соотношение значений экспозиции, значимость этих данных для человека неизвестна.

Токсичность при многократном введении

Влияние длительного ежедневного лечения высокими дозами каботегавира оценивали в исследованиях токсичности с многократным пероральным введением препарата крысам (26 недель) и обезьянам (39 недель). У крыс и обезьян, которые получали каботегавир перорально в дозах до 1000 мг/кг/сутки или 500 мг/кг/сутки соответственно, не отмечалось развитие связанных с препаратом нежелательных явлений.

В 14-дневном и 28-дневном исследовании токсичности у обезьян наблюдались нежелательные явления в отношении желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (снижение массы тела, рвота, жидкий/водянистый стул и обезвоживание средней или тяжелой степени), которые являлись результатом местного воздействия препарата, а не системной токсичности.

В 3-месячном исследовании у крыс при подкожном введении каботегавира один раз в месяц (до 100 мг/кг/доза), внутримышечном введении один раз в месяц (до 75 мг/кг/доза) или подкожном введении один раз в неделю (100 мг/кг/доза) не отмечалось развитие нежелательных явлений, а также не были выявлены новые случаи органной токсичности (при экспозициях, более чем в 30 раз превышавших экспозицию у человека при применении препарата в МРДЧ 400 мг внутримышечно).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Карбоксиметилкрахмал натрия

Гипромеллоза

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Гипромеллоза

Титана диоксид (E171)

Макрогол (полиэтиленгликоль)

Или готовое пленочное покрытие идентичного состава

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид (ОПА/АЛ/ПВХ) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности, укупоренную крышкой навинчиваемой из полипропилена с контролем первого вскрытия со вставкой из силикагеля.

Одну банку или 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Армения

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: Российская Федерация, 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, armenia@drugsafety.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ДАСМЕД»

Адрес: Кыргызская Республика, 720040, г. Бишкек, ул. Токтогула, д. 108

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (996) 703-699-466

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, pv@dasmed.kg

Республика Беларусь

ООО «МЕДТЕХПРОМ»

Адрес: Республика Беларусь, 220118, г. Минск, ул. Машиностроителей, д. 29, пом. 1

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); + (375) 17-336-04-51,

+ (375) 17-336-04-20

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, belarus@drugsafety.ru

Республика Казахстан

ТОО «Decalog» (ДЕКАЛОГ)

Адрес: Республика Казахстан, 050050, г. Алматы, ул. Глазунова, 41А-4

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно); +7 (701) 731-52-18

Электронная почта: hot_line@promomed.pro, decalog@list.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Каботегравир доступна на информационном портале Евразийского экономического союза и информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.