

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

Вокабрия, 400 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Вокабрия, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: каботегравир.

Вокабрия, 400 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый мл суспензии содержит 200 мг каботегравира.

Каждый флакон объемом 2 мл содержит 400 мг каботегравира.

Вокабрия, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением

Каждый мл суспензии содержит 200 мг каботегравира.

Каждый флакон объемом 3 мл содержит 600 мг каботегравира.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением.

Текущая суспензия от белого до светло-розового цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Вокабрия показан к применению у взрослых для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека 1-го типа (ВИЧ-1), в комбинации с рилпивириним в виде инъекций 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 т. ч. в анамнезе) к препаратам группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) и ингибиторов интегразы (ИНИ).

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

До начала терапии каботегравиром 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 вирусной отдачи и потенциального развития резистентности в случае пропуска запланированных доз.

После прекращения инъекционного применения препарата Вокабрия необходимо перейти на альтернативный, полностью супрессивный режим антиретровирусной терапии не позднее чем через месяц после введения последней дозы препарата Вокабрия при режиме дозирования 1 раз в месяц, или не позднее чем через 2 месяца после введения последней дозы препарата при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца (см. раздел 4.4).

Терапия может быть начата непосредственно с инъекционного применения препарата Вокабрия, либо каботегравир в виде таблеток может быть назначен в качестве вводимой пероральной терапии с целью оценки его переносимости до начала инъекционного введения данного препарата (см. информацию по медицинскому применению каботегравира в виде таблеток).

Режим дозирования

Режим дозирования 1 раз в месяц

Первое введение препарата Вокабрия

Введение первой дозы препарата Вокабрия проводится в последний день предшествующей антиретровирусной терапии или вводимой пероральной терапии каботегравиром. Рекомендуемая доза препарата Вокабрия составляет 600 мг (3 мл) однократно. Рекомендуемая доза рилпивиринна – 900 мг (3 мл) однократно.

Последующее введение препарата Вокабрия

Введение последующей дозы препарата Вокабрия проводится через месяц после его первого введения, и далее препарат вводится ежемесячно. Рекомендуемая доза препарата Вокабрия составляет 400 мг (2 мл) 1 раз в месяц. Рекомендуемая доза рилпивиринна – 600 мг (2 мл) 1 раз в месяц. Последующие дозы препарата Вокабрия могут быть введены в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты.

Таблица 1. Рекомендованный режим дозирования для внутримышечного введения 1 раз в месяц у взрослых пациентов

| | ПЕРВОЕ ВВЕДЕНИЕ | ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ |
|-------------------------------|--|--|
| Лекарственный препарат | Без вводной пероральной терапии: 1-й месяц или После вводной пероральной терапии: 2-й месяц | Через 1 месяц после первого введения и далее ежемесячно |
| Вокабрия | 600 мг (3 мл) | 400 мг (2 мл) |
| Рилпивирин | 900 мг (3 мл) | 600 мг (2 мл) |

Режим дозирования 1 раз в 2 месяца

Первое и второе введение препарата Вокабрия

Введение первой дозы препарата Вокабрия проводится в последний день предшествующей антиретровирусной терапии или вводной пероральной терапии кабогравиром. Рекомендуемая доза препарата Вокабрия составляет 600 мг (3 мл) однократно. Через месяц вводится вторая доза препарата – 600 мг (3 мл) однократно. Вторая доза может быть введена в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты. Рекомендуемые дозы рилпивирин при его первом и втором введении составляют 900 мг (3 мл) однократно.

Последующее введение препарата Вокабрия

Введение последующей дозы препарата Вокабрия проводится через 2 месяца после его второго введения, и далее препарат вводится каждые 2 месяца. Рекомендуемая доза препарата Вокабрия составляет 600 мг (3 мл) 1 раз в 2 месяца. Рекомендуемая доза рилпивирин – 900 мг (3 мл) 1 раз в 2 месяца. Последующие дозы препарата Вокабрия могут быть введены в период не ранее чем за 7 дней до или не позднее чем через 7 дней после запланированной даты.

Таблица 2. Рекомендованный режим дозирования для внутримышечного введения 1 раз в 2 месяца у взрослых пациентов

| | ПЕРВОЕ ВВЕДЕНИЕ | ПОСЛЕДУЮЩЕЕ ВВЕДЕНИЕ |
|-------------------------------|--|---|
| Лекарственный препарат | Без вводной пероральной терапии: 1-й и 2-й месяц или После вводной пероральной терапии: 2-й и 3-й месяц | Через 2 месяца после последнего введения и далее каждые 2 месяца |
| Вокабрия | 600 мг (3 мл) | 600 мг (3 мл) |
| Рилпивирин | 900 мг (3 мл) | 900 мг (3 мл) |

Изменение режима дозирования

Рекомендации по дозированию при переводе с режима дозирования 1 раз в месяц на режим дозирования 1 раз в 2 месяца

При переводе пациентов с режима дозирования 1 раз в месяц на режим дозирования 1 раз в 2 месяца следует однократно ввести препарат Вокабрия в дозе 600 мг (3 мл) через месяц после введения его последней дозы 400 мг (2 мл); в дальнейшем препарат следует вводить в дозе 600 мг (3 мл) 1 раз в 2 месяца.

Рекомендации по дозированию при переводе с режима дозирования 1 раз в 2 месяца на режим дозирования 1 раз в месяц

При переводе пациентов с режима дозирования 1 раз в 2 месяца на режим дозирования 1 раз в месяц следует ввести препарат Вокабрия в дозе 400 мг (2 мл) через 2 месяца после введения его последней дозы 600 мг (3 мл); в дальнейшем препарат следует вводить в дозе 400 мг (2 мл) 1 раз в месяц.

Пропущенная доза

Настоятельно рекомендуется придерживаться установленной схемы применения препарата. Пациентам, пропустившим визит в медицинскую организацию для проведения запланированной инъекции, следует провести повторную клиническую оценку, чтобы убедиться, что возобновление терапии остается целесообразным (см. таблицы 3 и 4).

Пропуск инъекции при режиме дозирования 1 раз в месяц

Если невозможно избежать задержки визита пациента в медицинскую организацию для проведения запланированной инъекции и продолжительность задержки составляет более 7 дней, возможно применение препарата Вокабрия в виде таблеток (30 мг) в комбинации с рилпивиринном в виде таблеток (25 мг) 1 раз в сутки для замены не более двух последовательных визитов в медицинскую организацию для проведения ежемесячной инъекции. Имеются ограниченные данные о переходной пероральной терапии с применением другого полностью супрессивного режима антиретровирусной терапии (АРТ) (главным образом на основе ингибиторов интегразы), см. раздел 5.1. В случае пероральной терапии продолжительностью более 2 месяцев рекомендован альтернативный режим пероральной терапии.

Первую дозу препаратов в виде таблеток следует принять через 1 месяц (± 7 дней) после последней инъекции препарата Вокабрия и рилпивиринна. Применение препаратов в инъекционной форме следует возобновить в день завершения терапии препаратами в виде таблеток в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 3.

Таблица 3. Рекомендации по дозированию препаратов в инъекционной форме после пропуска инъекций или приема препаратов в виде таблеток при режиме дозирования 1 раз в месяц

| Время с момента последней инъекции | Рекомендации |
|------------------------------------|---|
| ≤2 месяцев | Как можно скорее возобновить проведение ежемесячных инъекций в дозе 400 мг (2 мл) в соответствии с установленной схемой применения. |
| >2 месяцев | Ввести препарат в дозе 600 мг (3 мл), затем возобновить инъекции в дозе 400 мг (2 мл) 1 раз в месяц в соответствии с установленной схемой применения. |

Пропуск инъекции при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца

Если невозможно избежать задержки визита пациента в медицинскую организацию для проведения запланированной инъекции и продолжительность задержки составляет более 7 дней, возможно применение препарата Вокабриа в виде таблеток (30 мг) в комбинации с рилпивиринном в виде таблеток (25 мг) 1 раз в сутки для замены одного визита в медицинскую организацию для проведения инъекции. Имеются ограниченные данные о переходной пероральной терапии с применением другого полностью супрессивного режима АРТ (главным образом на основе ингибиторов интегразы), см. раздел 5.1. В случае пероральной терапии продолжительностью более 2 месяцев рекомендован альтернативный режим пероральной терапии.

Первую дозу препаратов в виде таблеток следует принять через 2 месяца (± 7 дней) после последней инъекции препарата Вокабриа и рилпивиринна. Применение препаратов в инъекционной форме следует возобновить в день завершения терапии препаратами в виде таблеток в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 4.

Таблица 4. Рекомендации по дозированию препаратов в инъекционной форме после пропуска инъекций или приема препаратов в виде таблеток при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца

| Пропущенная инъекция | Время с момента последней инъекции | Рекомендации (все инъекции в дозе 600 мг (3 мл)) |
|----------------------|------------------------------------|--|
| 2-я инъекция | ≤2 месяцев | Как можно скорее возобновить терапию, начав с инъекции в дозе 600 мг (3 мл), затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения. |
| | >2 месяцев | Ввести препарат в дозе 600 мг (3 мл), затем через месяц ввести препарат повторно в той же дозе – 600 мг (3 мл). Затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения. |

| Пропущенная инъекция | Время с момента последней инъекции | (все инъекции в дозе 600 мг (3 мл)) |
|---|------------------------------------|--|
| 3-я инъекция или любая последующая | ≤3 месяцев | Как можно скорее возобновить терапию, начав с инъекции в дозе 600 мг (3 мл), затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения. |
| | >3 месяцев | Ввести препарат в дозе 600 мг (3 мл), затем через месяц ввести препарат повторно в той же дозе – 600 мг (3 мл). Затем продолжать инъекции 1 раз в 2 месяца в соответствии с установленной схемой применения. |

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста коррекция дозы не требуется. Данные о применении препарата Вокабрия 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 [CrCl] 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 препарата Вокабрия 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 препарата Вокабрия у детей в возрасте менее 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутримышечного введения.

Инъекцию препарата Вокабрия должен осуществлять медицинский работник.

Препарат вводится одновременно с рилпивиринном, порядок введения препаратов не имеет значения.

Препарат Вокабрия следует вводить только в ягодичную мышцу; рекомендуется вводить в ventro-ягодичную область, допускается – в дорсо-ягодичную.

Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать попадания в кровеносный сосуд.

При проведении инъекции препарата Вокабрия необходимо учитывать индекс массы тела (ИМТ) пациента, чтобы убедиться, что длина иглы достаточна для проникновения в ягодичную мышцу.

Крепко удерживая флакон в руке, энергично встряхивайте его на протяжении полных 10 секунд. Переверните флакон и осмотрите препарат на предмет ресуспендирования. Суспензия должна быть однородной. Если суспензия неоднородная, снова встряхните флакон. Допускается присутствие мелких пузырьков воздуха.

Инструкции по подготовке и введению препарата см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к каботегравиру 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 А6/А1 и индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м². Доступные данные свидетельствуют о том, что вирусологическая неудача возникает чаще при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца по сравнению с режимом дозирования 1 раз в месяц. 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 А6/А1 (см. раздел 5.1).

Реакции гиперчувствительности

При применении других ингибиторов интегразы были описаны реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, общими симптомами и в ряде случаев нарушением функции органов, в том числе поражением печени. Вводная пероральная терапия каботегравиром использовалась в клинических исследованиях для выявления пациентов, которые могут быть подвержены риску развития реакции гиперчувствительности. Несмотря на то, что в связи с применением каботегравира такие реакции до настоящего времени не наблюдались, необходимо сохранять бдительность и немедленно прекратить применение препарата Вокабрия и других подозреваемых лекарственных средств при возникновении признаков или симптомов реакций гиперчувствительности (включая, помимо прочего, сыпь тяжелой степени или сыпь,

сопровождению 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, 4.3, 4.4, 5.1).

Гепатотоксичность

У некоторых пациентов, получавших терапию препаратом Вокабриа, 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 Вокабриа необходимо прекратить (см. раздел 4.4).

Коинфицирование ВИЧ и HBV/HCV

Пациенты с сопутствующей инфекцией гепатита В были исключены из исследований препарата Вокабриа. Не рекомендуется начинать терапию препаратом Вокабриа 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 препарата Вокабриа у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита С ограничены. У пациентов с коинфекцией гепатита С рекомендуется проводить мониторинг функции печени.

Длительное действие каботегравира

Остаточная концентрация каботегравира может сохраняться в системном кровотоке у пациента в течение длительного времени (до 12 месяцев или дольше), поэтому при отмене препарата Вокабриа необходимо учитывать его пролонгированное действие (см. разделы 4.5, 4.6 и 4.9).

Риск развития резистентности после прекращения терапии

Для минимизации риска развития резистентности вируса крайне важно подобрать альтернативный, полностью супрессивный режим антиретровирусной терапии не позднее чем через месяц после введения последней дозы препарата Вокабриа при режиме дозирования 1 раз в месяц или не позднее чем через 2 месяца после введения последней дозы препарата при режиме дозирования 1 раз в 2 месяца.

В случае подозрения на вирусологическую неудачу альтернативный режим терапии необходимо подобрать как можно скорее.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Одновременное применение препарата Вокабрия и рифабутин не рекомендуется (см. раздел 4.5).

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Вокабрия 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.

Передача ВИЧ-инфекции

Хотя было доказано, что эффективная вирусная супрессия на фоне антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи ВИЧ половым путем, исключать этот риск полностью нельзя. Необходимо соблюдать меры предосторожности в соответствии с национальными рекомендациями для предотвращения передачи ВИЧ.

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 jiroveci*. 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 рилпивирин

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

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

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

Препарат Вокабриа и рилпивирин для инъекций предназначены для применения в качестве полноценного режима лечения инфекции ВИЧ-1 и не должны применяться одновременно с другими антиретровирусными препаратами для лечения ВИЧ-инфекции. Следующая информация о лекарственных взаимодействиях с другими антиретровирусными лекарственными препаратами предоставляется на случай ситуации, когда терапия препаратом Вокабриа и рилпивирин в виде инъекций прекращена и возникла необходимость начала альтернативной противовирусной терапии (см. раздел 4.4). 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, ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы интегразы, ингибиторы слияния и ибализумаб.

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику каботегравира

Каботегравир преимущественно метаболизируется под воздействием уридиндифосфат глюкоуронозилтрансферазы (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 5 ниже). У слабых метаболизаторов UGT1A1, отражающих максимальное ингибирование UGT1A1 в клинических условиях, средние значения AUC, C_{max} и C_t 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 препарата Вокабриа в присутствии ингибиторов UGT1A1 (например, атазанавира, эрлотиниба, сорафениба) не рекомендуется.

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

Исследования лекарственных взаимодействий с применением каботегравира для инъекций не проводились. Данные по лекарственным взаимодействиям, приведенные в таблице 5, получены в исследованиях с применением каботегравира в виде таблеток.

Таблица 5. Взаимодействие с лекарственными препаратами

| Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям | Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%) | Рекомендации относительно одновременного применения препаратов |
|---|--|---|
| <i>Противовирусные препараты для лечения инфекции ВИЧ-1</i> | | |
| Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: – Этравирин | Каботегравир ↔ AUC ↑ 1 % C _{max} ↑ 4 % C _τ ↔ 0 % | Этравирин не вызывал значительного изменения концентрации каботегравира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется. |
| Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: – Рилпивирин | Каботегравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 14 % Рилпивирин ↔ AUC ↓ 1 % C _{max} ↓ 4 % C _τ ↓ 8 % | Рилпивирин не вызывал значительного изменения концентрации каботегравира в плазме крови. Коррекция дозы препарата Вокабрия при одновременном применении с рилпивиринем не требуется. |
| <i>Противосудорожные препараты</i> | | |
| – Карбамазепин – Окскарбазепин – Фенитоин – Фенобарбитал | Каботегравир ↓ | Индукторы метаболизма могут приводить к значительному снижению концентрации каботегравира в плазме крови. Одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3). |
| <i>Противотуберкулезные препараты</i> | | |
| Рифампицин | Каботегравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 6 % | Рифампицин значительно снижает концентрацию каботегравира в плазме крови, что может привести к потере терапевтического эффекта. Рекомендации по дозированию при одновременном применении препарата Вокабрия и рифампицина не установлены, их одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3). |
| Рифапентин | Каботегравир ↓ | Рифапентин может приводить к значительному снижению концентрации каботегравира в плазме крови, одновременное применение противопоказано (см. раздел 4.3). |

| Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям | Взаимодействие Среднее геометрическое изменение (%) | Рекомендации относительно одновременного применения препаратов |
|---|--|---|
| Рифабутин | Каботегравир ↓ AUC ↓ 21 % C _{max} ↓ 17 % C _τ ↓ 8 % | Рифабутин может приводить к снижению концентрации каботегравира в плазме крови, одновременного применения следует избегать. |
| <i>Пероральные контрацептивы</i> | | |
| – Этинилэстрадиол – Левоноргестрел | Этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 2 % C _{max} ↓ 8 % C _τ ↔ 0 % Левоноргестрел ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 5 % C _τ ↑ 7 % | Каботегравир не вызывал клинически значимого изменения концентрации этинилэстрадиола и левоноргестрела в плазме крови. Коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Вокабриа не требуется. |

Условные обозначения: ↑ – повышение; ↓ – снижение; ↔ – изменения отсутствуют; AUC – площадь под кривой «концентрация – время»; C_{max} – максимальная наблюдаемая концентрация; C_τ – 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 Вокабриа во время беременности не рекомендуется, за исключением случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Каботегравир выявлялся в системном кровотоке на протяжении до 12 месяцев и более после проведения инъекции (см. раздел 4.4).

Лактация

На основании данных, полученных в исследованиях на животных, ожидается, что каботегравир будет выделяться в грудное молоко, хотя у человека это не было подтверждено. Каботегравир может обнаруживаться в грудном молоке у человека на протяжении до 12 месяцев и более после последней инъекции препарата Вокабриа.

Женщинам, живущим с ВИЧ, рекомендуется не проводить грудное вскармливание во избежание передачи ВИЧ-инфекции ребенку.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии каботегавира на фертильность мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие влияния каботегавира 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 препаратом Вокабрия 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 Вокабрия.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями (НР), о которых сообщалось в ходе исследований с введением препаратов 1 раз в месяц, были реакции в месте инъекции (до 84 %), головная боль (до 12 %) и пирексия⁴ (10 %).

Наиболее частыми НР, о которых сообщалось в ходе исследования ATLAS-2M с введением препаратов 1 раз в 2 месяца, были реакции в месте инъекции (76 %), головная боль (7 %) и пирексия⁴ (7 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные при применении каботегавира и рилпивирина, перечислены в таблице 6 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 ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$) и очень редко ($< 1/10\ 000$).

Таблица 6. Резюме нежелательных реакций¹

| Система органов по классификации MedDRA | Частота встречаемости | НР при применении препарата Вокабрия с рилпивиринном |
|--|------------------------------|--|
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | Нечасто | Гиперчувствительность I типа* |
| <i>Психические нарушения</i> | Часто | Депрессия Тревожность Необычные сновидения Бессонница |
| | Нечасто | Попытка суицида; суицидальные мысли (особенно у пациентов с психическим заболеванием в анамнезе) |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i> | Очень часто | Головная боль |
| | Часто | Головокружение |
| | Нечасто | Сонливость Вазовагальные реакции (как реакция на проведение инъекции) |
| <i>Желудочно-кишечные нарушения</i> | Часто | Тошнота Рвота Боль в животе ² Метеоризм Диарея |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i> | Нечасто | Гепатотоксичность |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> | Часто | Сыпь ³ |
| | Нечасто | Крапивница* Ангионевротический отек* |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i> | Часто | Миалгия |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i> | Очень часто | Реакции в месте инъекции (боль и дискомфорт, узелок, уплотнение) Пирексия ⁴ |

| Система органов по классификации MedDRA | Частота встречаемости | Вокабрия с рилпивиринном |
|---|-----------------------|--|
| | Часто | Реакции в месте инъекции (припухлость, эритема, зуд, кровоподтек, гипертермия, гематома) Утомляемость Астения Недомогание |
| | Нечасто | Реакции в месте инъекции (воспаление, абсцесс, анестезия, кровоизлияние, изменение цвета) |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i> | 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 Боль в животе включает следующую группу предпочтительных терминов MedDRA: боль в животе, боль в верхних отделах живота.

³ Сыпь включает следующую группу предпочтительных терминов MedDRA: сыпь, эритематозная сыпь, генерализованная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, кореподобная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь.

⁴ 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 каботегравиром и рилпивиринном 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).

Описание отдельных нежелательных реакций

Местные реакции в области инъекции

Менее чем у 1 % пациентов терапия каботегравиром и рилпивиринном была прекращена в связи с появлением реакций в месте инъекции (РМИ). При введении 1 раз в месяц до 84 % пациентов сообщали о развитии РМИ (6 815 случаев на 30 393 инъекции). При введении 1 раз в 2 месяца 76 % пациентов сообщали о развитии РМИ (2 507 случаев на 8 470 инъекций).

Реакции, как правило, были легкой степени тяжести (1 степень, 70–75 % пациентов) или средней степени тяжести (2 степень, 27–36 % пациентов). У 3–4 % пациентов возникали

РМИ тяжелой степени (3 степень). Медиана общей продолжительности явлений РМИ составляла 3 суток. Доля пациентов, у которых отмечались РМИ, со временем уменьшалась.

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 1 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 текущую антиретровирусную терапию. 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 лекарственного 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 в государствах — членах Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Нур-Султан, ул. А. Иманова, 13 (4 этаж)

Тел.: +7 (7172) 78-98-28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: <http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Тел.: +375 17 299-55-14

Факс: +375 17 299-53-58

Электронная почта: rceth@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/4

Тел.: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://pharm.am>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

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

Тел.: 0800 800-26-26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: <http://pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

К настоящему времени случаев передозировки препарата Вокабриа не выявлено.

Лечение

Специфическое лечение передозировки препарата Вокабрия 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. При лечении передозировки препарата Вокабрия для инъекций следует учитывать длительное действие препарата после инъекции.

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 мононуклеарных 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, E, 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 рилпивиринем, 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 ППВ не были обнаружены вирусы с более чем 10-кратным увеличением EC_{50} каботегравира. Следующие мутации интегразы (ИН)

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 каботегравирu соответственно. В то время как мутация N155H не приводила к изменению чувствительности к каботегравирu, 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 рилпивиринoм (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 рилпивиринoм 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 каботегравирu. Во всех трех случаях ПтВН имела место одна замена, связанная с резистентностью к рилпивиринu: K101E, E138E/A/K/T или E138K, в 2 из 3 случаев была продемонстрирована пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивиринu. 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 каботегравирu. Во всех 3 случаях ПтВН на момент неудачи имела место одна замена, связанная с резистентностью к рилпивиринu (E138A, E138E/K или E138K), и отмечалась пониженная фенотипическая чувствительность к рилпивиринu. В 2 из 3 случаев ПтВН связанные с резистентностью к рилпивиринu 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 каботегравирu 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 ПдВН 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 ПдВН 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 каботегравира с рилпивиринном 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 долутегравира 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 долутегравир – ингибитор переноса цепи интегразой (ИНИ) (комбинацию фиксированных доз долутегравир/абакавир/ламивудин или долутегравир 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 каботегравиrom и рилпивиринoм или на продолжение текущей антиретровирусной терапии (тАРТ). У пациентов, рандомизированных на терапию каботегравиrom и рилпивиринoм, лечение начиналось с вводной пероральной терапии каботегравиrom в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивиринoм в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель, после чего пациенты были переведены на терапию каботегравиrom в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 600 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 400 мг) и рилпивиринoм 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 каботегравиrom и рилпивиринoм или на продолжение тАРТ. У пациентов, рандомизированных на терапию каботегравиrom и рилпивиринoм, лечение начиналось с вводной пероральной терапии каботегравиrom в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивиринoм в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель, после чего пациенты были переведены на терапию каботегравиrom в виде инъекций (1-й месяц: инъекция в дозе 600 мг; 2-й месяц и далее: инъекция в дозе 400 мг) и рилпивиринoм 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 каботегравира и рилпивиринa 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 ИТТ-E).

В сводном анализе двух базовых исследований терапия каботегравиром и рилпивирином 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 каботегравира с рилпивирином и тАРТ (0,2; 95 % 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 7 и 8.

Таблица 7. Вирусологические результаты рандомизированной терапии в исследованиях FLAIR и ATLAS на 48-й неделе (одномоментный анализ)

| | FLAIR | | ATLAS | | Объединенные данные | |
|---|------------------|---------------|------------------|---------------|---------------------|---------------|
| | САВ+РРV N=283 | тАРТ N=283 | САВ+РРV N=308 | тАРТ N=308 | САВ+РРV 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 (2,7) |
| 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 – каботегравир, РРV – рилпивирин, тАРТ – текущая антиретровирусная терапия, N – число пациентов в каждой группе терапии, ДИ – доверительный интервал.

Таблица 8. 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 | |
|--|----------------------------------|--|--------------------------|
| | | САВ+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 – каботегравир, 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 каботегравира с рилпивирин (n=283) и в группе тАРТ (n=283) составляла 3,2 % и 3,2 % соответственно (скорректированная разница между группой каботегравира 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 каботегравира с рилпивирин и в группе тАРТ составляла 87 % и 89 % соответственно (скорректированная разница между группой каботегравира с рилпивирин и группой тАРТ [-2,8; 95 % ДИ: -8,2; 2,5]).

Исследование FLAIR – 124-я неделя: применение инъекций с вводимой 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 долутегравир/абакавир/ламивудин на режим терапии каботегравиром 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 каботегавира 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 каботегавиром и рилпивириним в виде инъекций каждые 2 месяца или ежемесячно. У пациентов, изначально получавших терапию, не содержащую каботегавир и рилпивирин, была проведена вводная пероральная терапия каботегавиром в виде таблеток в дозе 30 мг и рилпивириним в виде таблеток в дозе 25 мг 1 раз в сутки на протяжении не менее 4 недель. Пациенты, рандомизированные 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 рилпивириним 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 каботегавиром в виде инъекций (инъекция в дозе 600 мг в 1-й, 2-й, 4-й месяц и затем каждые 2 месяца) и рилпивириним 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 каботегавир с рилпивириним 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 ИТТ-Е).

В исследовании ATLAS-2M терапия каботегавиром и рилпивириним при введении каждые 2 месяца была не менее эффективна, чем терапия каботегавиром и рилпивириним 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 каботегравир с рилпивиринном 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 9. 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 10. 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/мм³) | <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 | 3/409 (0,7) | 3/425 (0,7) |
| | ≥ 30 кг/м ² | 6/113 (5,3) | 2/98 (2,0) |
| Возраст (лет) | <35 | 4/137 (2,9) | 1/145 (0,7) |
| | от 35 до <50 | 3/242 (1,2) | 2/239 (0,8) |
| | ≥ 50 | 2/143 (1,4) | 2/139 (1,4) |

| | | | |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Предшествующая терапия каботегравиром и рилпивиринном | Отсутствует | 5/327 (1,5) | 5/327 (1,5) |
| | 1–24 недели | 3/69 (4,3) | 0/68 |
| | >24 недель | 1/126 (0,8) | 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 препарата Вокабрия 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 препарата Вокабрия 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 препарата Вокабрия 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 препарата Вокабрия 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 препарата Вокабрия 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 препарата Вокабрия 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 подтвержденной вирусологической неудачи (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 А6/А1 (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 ≥ 30 кг/м², $p = 0,01$). 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 каботегравир/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 А6/А1 или ИМТ ≥ 30 кг/м² (см. таблицу 11).

Таблица 11. Вирусологические результаты относительно наличия ключевых исходных факторов: мутации резистентности к рилпивирину, ВИЧ подтипа А6/А1^a и ИМТ ≥ 30 кг/м²

| 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 %) |

- a. Классификация подтипа ВИЧ-1 А1 или А6 на основе панели Национальной библиотеки Лос-Аламоса из базы данных последовательностей ВИЧ (июнь 2020 г.).
- b. На основании алгоритма одномоментного анализа FDA при РНК < 50 копий/мл в исследовании ATLAS (48 неделя), FLAIR (124 неделя) и ATLAS-2М (152 неделя).
- c. Определяется как два последовательных измерения РНК ВИЧ ≥ 200 копий/мл.
- d. Положительная прогностическая значимость (PPV) < 2 %; отрицательная прогностическая значимость (NPV) 98,5 %; чувствительность 34,8 %; специфичность 71,9 %.
- e. PPV 19,3 %; NPV 99,1 %; чувствительность 47,8 %; специфичность 96,7 %.
- f. 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-2М и LATTE-2 / 200056) были включены 29 пациентов, которые получали переходную пероральную терапию с применением другой АРТ, отличной от препарата Вокабриа с рилпивирин (альтернативная переходная пероральная терапия, АППТ), в

среднем в течение 59 дней (25-й и 75-й процентиль 53–135) во время лечения препаратом Вокабриа с рилпивириним 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 препарата Вокабриа с рилпивириним после АППТ) не наблюдалось случаев ПтВН (РНК ВИЧ-1 в плазме крови ≥ 200 копий/мл).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика каботегравира сопоставима у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов. Фармакокинетическая вариабельность каботегравира является умеренной или высокой. У ВИЧ-инфицированных пациентов, принимавших участие в исследованиях III фазы, межсубъектный коэффициент вариации (CVb%) для C_t составлял от 39 до 48 %. Более высокая межсубъектная вариабельность показателей, составлявшая от 41 до 89 %, отмечалась при введении однократной дозы каботегравира в виде инъекций.

Таблица 12. Фармакокинетические параметры после приема каботегравира внутрь 1 раз в сутки, начальной внутримышечной инъекции и последующих (1 раз в месяц и 1 раз в 2 месяца) внутримышечных инъекций

| Фаза терапии | Режим дозирования | Среднее геометрическое (5 %, 95 %) ^a | | |
|--|---|---|------------------------------|----------------------------|
| | | AUC _(0-τ) ^b (мкг·ч/мл) | C _{max} (мкг/мл) | C _t (мкг/мл) |
| Вводная пероральная терапия ^c | 30 мг 1 раз в сутки | 145 (93,5; 224) | 8,0 (5,3; 11,9) | 4,6 (2,8; 7,5) |
| Начальная инъекция ^d | 600 мг внутримышечно Начальная доза | 1591 (714; 3245) | 8,0 (5,3; 11,9) | 1,5 (0,65; 2,9) |
| Инъекция 1 раз в месяц ^c | 400 мг внутримышечно 1 раз в месяц | 2415 (1494; 3645) | 4,2 (2,5; 6,5) | 2,8 (1,7; 4,6) |
| Инъекция 1 раз в 2 месяца ^c | 600 мг внутримышечно 1 раз в 2 месяца | 3764 (2431; 5857) | 4,0 (2,3; 6,8) | 1,6 (0,8; 3,0) |

^a Значения фармакокинетических (ФК) параметров основаны на индивидуальных ретроспективных оценках популяционных ФК моделей для пациентов в исследованиях FLAIR и ATLAS для режима дозирования 1 раз в месяц и в исследовании ATLAS-2M для режима дозирования 1 раз в 2 месяца.

^b τ – интервал дозирования: 24 ч для приема внутрь; 1 месяц для режима дозирования 1 раз в месяц и 2 месяца для режима дозирования 1 раз в 2 месяца в случае инъекционного применения.

^c Значения ФК параметров для вводной пероральной терапии отражают равновесное состояние.

^d Начальные значения C_{max} для инъекций в основном отражают пероральную дозу, поскольку начальная инъекция была введена в тот же день, когда была принята последняя пероральная доза; однако значения AUC_(0-τ) и C_t отражают начальную инъекцию. При проведении инъекций без вводной пероральной терапии (n=110) наблюдаемое среднее геометрическое значение (5 %, 95 %) C_{max} каботегравира (1 неделя после

начальной инъекции) составляла 1,89 мкг/мл (0,438; 5,69) и C_t каботегавира составляла 1,43 мкг/мл (0,403; 3,90).

^c Значения ФК параметров для инъекций 1 раз в месяц и 1 раз в 2 месяца отражают данные 48-й недели.

Абсорбция

Фармакокинетика каботегавира в виде инъекций характеризуется замедленной абсорбцией (кинетика по типу «флип-флоп»): каботегавир медленно всасывается из ягодичной мышцы в системный кровоток, что приводит к устойчивой концентрации препарата в плазме крови. После внутримышечного введения однократной дозы каботегавир определяется в плазме крови уже в первый день, и далее его концентрация в плазме крови постепенно увеличивается, пока не достигнет своего максимального значения (медиана T_{max} составляет 7 суток). После однократной инъекции каботегавир обнаруживали в плазме крови на протяжении до 52 недель или дольше. Фармакокинетическое равновесное состояние достигается к 44-й неделе.

Экспозиция каботегавира в плазме крови увеличивается пропорционально или в незначительной степени субпропорционально дозе после однократных и многократных внутримышечных инъекций препарата в дозах от 100 до 800 мг.

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.

Каботегавир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших каботегавир в виде инъекций и рилпивирин в виде инъекций, соотношение концентрации каботегавира в СМЖ и в плазме крови [медиана (диапазон)] (n=16) составляло 0,003 (от 0,002 до 0,004) через одну неделю после инъекции каботегавира в равновесном состоянии (1 раз в 4 недели (Q4W) или 1 раз в 8 недель (Q8W)). В соответствии с терапевтическими значениями концентрации каботегавира в СМЖ, концентрация РНК ВИЧ-1 в СМЖ (n=16) составляла менее 50 копий/мл у 100 % и менее 2 копий/мл у 15/16 (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 12/18 (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-gp, BCRP, экспортирующей помпы желчных кислот (BSEP), OAT1, OAT2, OATP1B1, OATP1B3, выводящего белка-переносчика лекарственных препаратов и токсинов (MATE) 1, MATE 2-K, белка множественной лекарственной резистентности (MRP) 2 или MRP4.

Элиминация

Средний кажущийся период полувыведения каботегравира в конечной фазе ограничен скоростью всасывания и по оценкам составляет от 5,6 до 11,5 недель после однократного внутримышечного введения. Значительно более длительный кажущийся период полувыведения по сравнению с приемом внутрь отражает всасывание из места инъекции в системный кровоток. Кажущийся клиренс (Cl/F) составлял 0,151 л/ч.

Линейность/нелинейность

Экспозиция каботегравира в плазме крови увеличивается пропорционально или в незначительной степени субпропорционально дозе после однократного и многократного внутримышечного введения доз в диапазоне от 100 до 800 мг.

Полиморфизм

В мета-анализе исследований с участием здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов у ВИЧ-инфицированных пациентов с генотипами UGT1A1, при которых отмечается слабый метаболизм каботегравира, было выявлено в среднем 1,2-кратное

увеличение равновесных значений AUC, C_{max} и C_T каботегавира после применения в виде инъекций по сравнению с пациентами 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 каботегавира.

Данные по фармакокинетике каботегавира 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 (клиренс креатинина [CrCl] <30 мл/мин, не на диализе) и соответствующими здоровыми добровольцами. У пациентов с нарушением функции почек легкой, средней и тяжелой степени (не находящихся на диализе) коррекция дозы не требуется. У пациентов, находящихся на диализе, применение каботегавира 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 каботегавира 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 (ИМТ)

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 каботегравир не оказывал мутагенного или кластогенного воздействия. В долгосрочных исследованиях на мышах и крысах каботегравир не оказывал канцерогенного воздействия.

Исследования репродуктивной токсичности

Не наблюдалось влияние на фертильность самцов или самок крыс, получавших каботегравир 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 каботегравира 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 каботегравир проникает через плаценту и может быть обнаружен в тканях плода.

В исследованиях воздействия на пре- и постнатальное развитие (ППН) у крыс каботегравир 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 каботегравира 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 каботегравира оценивали в исследованиях токсичности с многократным пероральным введением препарата крысам (26 недель) и обезьянам (39 недель). У крыс и обезьян, которые получали каботегравир 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 каботегравира 1 раз в месяц (до 100 мг/кг/доза), внутримышечном введении 1 раз в месяц (до 75 мг/кг/доза) или

подкожном введении 1 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

Маннитол
Полисорбат 20
Макрогол 3350
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не допускается смешивать с другими лекарственными препаратами (в том числе с рилпивиринном).

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После набора суспензии в шприц следует провести инъекцию как можно скорее, однако допускается хранение препарата в шприце при комнатной температуре до 2 часов. По прошествии 2 часов препарат, шприц и иглу необходимо утилизировать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С. Не замораживать.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Вокабриа, 400 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением (флакон объемом 2 мл)

По 2,3 мл суспензии помещают во флакон прозрачного стекла типа I, чтобы обеспечить извлекаемый объем 2,0 мл. Флакон укупоривают пробкой из бромбутилового каучука и алюминиевым колпачком с отрывной пластиковой крышкой темно-серого цвета.

Стекланный флакон прозрачен на момент заполнения суспензией и приобретает коричневый оттенок после стерилизации гамма-излучением.

По одному флакону вместе с листком-вкладышем и инструкцией по подготовке и введению препарата в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

Вокабриа, 600 мг, суспензия для внутримышечного введения с пролонгированным высвобождением (флакон объемом 3 мл)

По 3,4 мл суспензии помещают во флакон прозрачного стекла типа I, чтобы обеспечить извлекаемый объем 3,0 мл. Флакон укупоривают пробкой из бромбутилового каучука и алюминиевым колпачком с отрывной пластиковой крышкой оранжевого цвета.

Стекланный флакон прозрачен на момент заполнения суспензией и приобретает коричневый оттенок после стерилизации гамма-излучением.

По одному флакону вместе с листком-вкладышем и инструкцией по подготовке и введению препарата в пачке картонной с контролем первого вскрытия.

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

Нет особых требований к утилизации.

Инструкция по подготовке и введению препарата

1. Проверка препаратов

- Убедитесь, что срок годности препарата не истек.
- Незамедлительно осмотрите флакон с препаратом. Не используйте препарат при наличии во флаконе инородных частиц.
- Перед проведением инъекции оставьте препарат как минимум на 15 минут, чтобы позволить ему нагреться до комнатной температуры.

Примечание. У флакона каботегравира стекло имеет коричневатый оттенок.

Не используйте препарат после истечения срока годности!

2. Подготовка флакона

- Крепко удерживая флакон в руке, энергично встряхивайте его на протяжении полных 10 секунд.

Альтернативно, можно поместить флакон в вортекс-миксер и встряхивать в вертикальном положении около 10 секунд.

- Переверните флакон и осмотрите препарат на предмет ресуспендирования. Суспензия должна быть однородной. Если суспензия неоднородная или наблюдается осадок, снова встряхните флакон. Допускается присутствие мелких пузырьков воздуха.
- Снимите отрывную крышку с флакона.
- Протрите резиновую пробку спиртовой салфеткой.

После протирания резиновой пробки не прикасайтесь к ней руками и не допускайте ее контакта с какой-либо поверхностью.

3. Подготовка шприца и иглы для набора препарата

- Возьмите подходящую иглу для аспирации и шприц вместимостью 5 мл.

- Плотно присоедините иглу к шприцу.
- Наберите в шприц около 1 мл воздуха.

4. Набор дозы препарата

- Введите иглу во флакон.
- Выпустите весь воздух из шприца во флакон, надавив на поршень шприца до упора.
- Переверните флакон доннышком вверх и медленно наберите в шприц как можно больше суспензии. Объем набранной суспензии может превышать необходимую дозу.
- Извлеките иглу из флакона.

Примечание. Убедитесь, что суспензия каботегравира выглядит однородной и имеет цвет от белого до светло-розового.

5. Выбор иглы для введения препарата

- Выберите иглу для внутримышечной инъекции.

В зависимости от телосложения пациента для введения могут быть использованы иглы различной длины и/или калибра.

Рекомендуемый размер иглы для каботегравира: 38 мм или 40 мм, 23-го калибра.

Для пациентов с высоким ИМТ может потребоваться более длинная игла. Например, если ИМТ пациента составляет больше 30, рекомендуется использовать иглу длиной 50 мм или более.

В зависимости от телосложения пациента для каботегравира допускается использование игл от 21-го до 25-го калибра.

6. Подготовка иглы для введения препарата

- Отсоедините иглу для набора препарата от шприца и утилизируйте надлежащим образом.
- Плотно присоедините иглу для внутримышечной инъекции к шприцу.
- После извлечения из флакона следует произвести введение суспензии в максимально короткое время, чтобы избежать оседания суспензии внутри шприца. Допустимый интервал между подготовкой и введением препарата составляет не более 2 часов.

7. Определение места введения

Препараты необходимо вводить в ягодичную мышцу. Допустимы следующие области введения:

- Вентро-ягодичная область (рекомендуемая)
- Дорсо-ягодичная область (верхний наружный квадрант)

Примечание. Только для введения в ягодичную мышцу. **Не вводить внутривенно!**

- Пациент находится в положении лежа или полулежа на спине, лежа на боку или на животе.

- Поместите основание ладони на большой вертел бедренной кости пациента (левую руку на правое бедро, либо правую руку на левое бедро). Указательный палец при этом лежит на верхней передней подвздошной кости или направлен в ее сторону. Отведите средний палец от указательного так, чтобы они образовали букву «V» или треугольник. Место инъекции находится внутри треугольника, образованного между указательным и средним пальцами и гребнем подвздошной кости.
- По возможности места инъекций должны находиться на расстоянии не менее 2 см друг от друга и от мест проявления кожных реакций.

8. Подготовка шприца к введению

- Снимите колпачок с иглы для внутримышечной инъекции.
- Удерживая шприц вертикально, иглой вверх, постучите по шприцу пальцем и аккуратно надавите на поршень, чтобы удалить пузырьки воздуха из шприца. Продолжая надавливать на поршень, удалите излишек суспензии, чтобы ввести правильное количество препарата.

9. Подготовка места введения

Для предотвращения повреждения мышцы или вытекания препарата из места инъекции во время или сразу после инъекции, следует использовать Z-методику введения препарата.

- **Обработайте место инъекции спиртовой салфеткой** и дождитесь высыхания кожи.
- Положив руку на бедро пациента, оттяните кожу в месте инъекции вниз или в сторону примерно на 2,5 см.
- Сохраните данное положение на все время проведения инъекции.

Следует обратить внимание, что если в предполагаемом месте введения была ранее проставлена отметка, при применении Z-методики она сместится с первоначальной позиции, поэтому необходимо будет мысленно представить изначально предполагаемое место введения.

10. Введение препарата

- Введите иглу плавным, но твердым движением под углом 90 градусов на всю ее длину или достаточно глубоко, чтобы достигнуть мышцы.
- Перед введением препарата медленно и аккуратно потяните назад поршень, чтобы убедиться, что в шприце нет крови.

Если в шприц попала кровь, шприц с препаратом и иглу необходимо утилизировать. В этом случае необходимо заново подготовить шприц с препаратом и иглу и ввести препарат не менее чем в 2 см от места неудачной инъекции.

- Продолжая удерживать кожу растянутой, медленно и равномерно надавливайте на поршень шприца до упора.
- Убедитесь, что шприц пуст. Выждите несколько секунд, прежде чем извлекать иглу.
- Извлеките иглу и незамедлительно освободите растянутую кожу.

11. Обработка места введения

- Надавите на место инъекции, используя сухую марлевую салфетку.
- В случае кровотечения в месте инъекции может быть наклеен пластырь.

Не массируйте место введения!

Несколько минут после инъекции пациенту следует оставаться неподвижным, особенно если это первая инъекция или есть опасность потери сознания.

12. Утилизация

- Утилизируйте использованные иглы, шприцы, флаконы и прочие материалы надлежащим образом.

Повторите все перечисленные выше этапы для введения 2-го препарата.

Если рилпивирин не был введен первым, проведите подготовку и введение препарата рилпивирин, используя вышеописанную методику, а также руководство по введению препарата в инструкции по медицинскому применению рилпивирин.

Второй препарат следует вводить в другую среднюю ягодичную мышцу или не менее чем в 2 см от места предыдущей инъекции.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

«Виив Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

980 Грейт Вест Роуд, Брентфорд, Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Тел.: +44 (0) 800 221441

Электронная почта: customercontactuk@gsk.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Кыргызская Республика

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 (495) 777-89-00

Факс: +7 (495) 777-89-04

Электронная почта: oax81701@gsk.com

Республика Казахстан

ТОО «ГСК Казахстан»

Адрес: 050059, г. Алматы, пр. Нурсултана Назарбаева, д. 273

Тел.: +7 (727) 258-28-92, +7 (727) 259-09-96

Факс: +7 (727) 258-28-90

Электронная почта: kaz.med@gsk.com

Республика Беларусь

Представительство ООО «GlaxoSmithKline Export Ltd» (Великобритания) в Республике Беларусь

Адрес: 220039, г. Минск, ул. Воронянского, д. 7А, офис 400

Тел: +375 17 374-20-16

Факс: +375 17 357-18-66

Электронная почта: Quality.Complaints@gsk.com

Республика Армения

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Адрес: 125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 (495) 777 89 00

Факс: +7 (495) 777 89 04

Электронная почта: Quality.Complaints@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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