

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства Здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «31» мая 2016 г.
№ N002196

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Тивикай®**

Торговое название

Тивикай®

Международное непатентованное название

Долутегравир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

Состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – натрия долутегравира 52,6 мг (в пересчете на долутегравир 50 мг)

вспомогательные вещества: D-маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К29/32, натрия крахмала гликолят, вода очищенная, натрия стеарилфумарат

состав оболочки: Опадрай® II желтый 85F92461 (спирт поливиниловый, частично гидролизованный, титана диоксид (E171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E172))

Описание

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «SV 572» на одной стороне и «50» на другой стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты прямого действия. Противовирусные препараты прочие. Долутегравир
Код АТХ J05AX12

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

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

Всасывание

Долутегравир быстро абсорбируется после приема внутрь, медиана T_{max} (время достижения максимальной концентрации) достигается через 2–3 часа после приема таблеток. Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной формы. После приема внутрь препарата долутегравира в таблетках, препарат в целом проявлял нелинейную фармакокинетику, с менее, чем дозозависимым повышением плазменной экспозиции с 2 до 100 мг, однако, повышение экспозиции долутегравира пропорционально дозе в интервале от 25 мг до 50 мг.

Долутегравир можно принимать независимо от приема пищи. Пища повышает степень и замедляет скорость абсорбции долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от содержания пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров AUC_(0-∞) долутегравира повышалась на 34 %, 41 % и 66 %, соответственно, C_{max} снижалась на 46 %, 52 % и 67 %, соответственно, а T_{max} удлинялось до 3, 4 и 5 часов по сравнению с 2 часами при приеме натощак, соответственно. Данные увеличения не имеют клинического значения.

Абсолютная биодоступность долутегравира не установлена.

Распределение

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутегравир в значительной степени (приблизительно на 99,3 %) связывается с белками плазмы крови человека. Объем распределения (после приема внутрь суспензии, Vd/F) составляет приблизительно 12,5 л. Связывание долутегравира с белками плазмы крови не зависело от концентрации. Соотношения общей концентрации радиоактивно меченого препарата в крови и плазме составили в пределах 0,441–0,535, что указывает на минимальную связь радиоактивно меченого препарата с клеточными компонентами крови. Свободная фракция долутегравира в плазме крови составляет приблизительно 0,2–1,1 % у здоровых добровольцев, 0,4–0,5 % у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести, 0,8–1,0 % у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и 0,5 % у пациентов, инфицированных ВИЧ-1.

Долутегравир проникает в спинномозговую жидкость (СМЖ). У 12 ранее не получавших лечение пациентов, получавших схему долутегравир и абакавир + ламивудин в течение 16 недель, средняя концентрация долутегравира в СМЖ составила 15,4 нг/мл на 2-й неделе и 12,6 нг/мл на 16-й неделе, с диапазоном от 3,7 до 23,2 нг/мл (сопоставимо с несвязанной концентрацией в плазме). Соотношение концентрации долутегравира в СМЖ к плазме крови варьировалось от 0,11 до 2,04 %. Концентрации долутегравира в СМЖ превысили IC50, что подтверждает снижение среднего значения концентрации РНК ВИЧ-1 в СМЖ по сравнению с исходным уровнем на 2,2 log после 2 недель терапии и на 3,4 log после 16-недельной терапии (см. «Фармакодинамика»).

Долутегравир обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервико-вагинальной жидкости, цервикальной и вагинальных тканях составила 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. AUC в семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки — 17 % от таковой в плазме крови при равновесной концентрации.

Метаболизм

Долутегравир главным образом метаболизируется UGT1A1 (уридиндифосфат-глюкоронилтрансфераза) с незначительным компонентом изофермента CYP3A. Долутегравир является основным соединением, циркулирующим в плазме крови. Долутегравир незначительно выводится через почки в неизменном виде (< 1 % дозы). 53 % общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, объясняется ли это полным либо частичным всасыванием лекарственного препарата или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который дальше может распадаться до образования родственных соединений в просвете кишечника. 31 % общей дозы, принятой внутрь, выводится через почки в форме эфира глюкуронида долутегравира (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензильного углерода (3,0 % общей дозы).

Выведение

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

Особые группы пациентов

Дети

В исследовании, включавшем ВИЧ-1-инфицированных детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусное лечение, данные фармакокинетики долутегравира показали, что суточная доза 50 мг долутегравира приводила к такой же экспозиции долутегравира, как и у взрослых, которые получали 50 мг долутегравира один раз в сутки.

Фармакокинетические параметры у детей (n=10)

Возраст / вес	Доза препарата Тивикай®	Оценка фармакокинетических параметров долутегравира среднее геометрическое (CV%)
---------------	-------------------------	--

		AUC ₍₀₋₂₄₎ мкг·ч/мл	C _{max} мкг/мл	C ₂₄ мкг/мл
от 12 до < 18 лет, весом ≥ 40 кг ¹	50 мг один раз в сутки ¹	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

¹Один пациент весом 37 кг получал долуतेгравир 35 мг один раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

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

Данные фармакокинетики долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены.

Пациенты с почечной недостаточностью

Почечный клиренс неизмененного лекарственного препарата является второстепенным путем выведения долутегравира. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (CrCl < 30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических различий между пациентами с почечной недостаточностью тяжелой степени (CrCl < 30 мл/мин) и здоровыми добровольцами. Пациентам с почечной недостаточностью не требуется коррекции дозы. Долуतेгравир не исследовался в группе пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различия в фармакокинетике не ожидаются.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Долутегравир метаболизируется и выводится, главным образом, печенью. В сравнительном исследовании у 8 пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев воздействие разовой дозы 50 мг долутегравира было одинаковым в двух группах. Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести не требуется коррекции дозы. Влияние печеночной недостаточности тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не исследовалось.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Нет доказательств того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у пациентов с генотипами UGT1A1 (n = 7), у которых отмечался слабый метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был снижен на 32 %, а AUC была на 46 % выше по сравнению с пациентами с генотипами, которые ассоциировались с нормальным метаболизмом через UGT1A1 (n = 41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира.

Пол

На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев, обнаружено, что воздействие долутегравира несколько выше у женщин (примерно на 20 %), чем у мужчин. Групповой фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на фармакокинетику долутегравира.

Раса

Групповой фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расы на воздействие долутегравира. Доказано, что фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь представителями Японии аналогична фармакокинетику у западных народностей (представители США).

Пациенты с ВИЧ и сопутствующим вирусным гепатитом В и/или С

Групповой фармакокинетический анализ показал, что сопутствующая инфекция вируса гепатита С не оказывает клинически значимого эффекта на воздействие долутегравира. Данные о пациентах с сопутствующим гепатитом В ограничены.

Фармакодинамика

Механизм действия

Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), необходимого для цикла репликации ВИЧ. *In vitro* долутегравир медленно отделяется от активного участка комплекса ДНК-интегразы дикого типа ($T_{1/2}$ 71 час).

Фармакодинамические эффекты

В рандомизированном исследовании с целью определения оптимальной дозы у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, которые получали монотерапию долутегравиrom, отмечалось быстрое и дозозависимое противовирусное действие. Средние значения РНК ВИЧ-1 на 11 день по сравнению с исходным уровнем снизились на 1,5, 2,0 и 2,5 \log_{10} для 2 мг, 10 мг и 50 мг долутегравира при приеме один раз в сутки, соответственно. Данный противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней с момента приема последней дозы в группе пациентов, принимавших 50 мг долутегравира.

Противовирусная активность в клеточной культуре

В моноклеарных клетках периферической крови (МКПК), инфицированных штаммом BaL ВИЧ-1 либо штаммом NL432 ВИЧ-1, для долутегравира были получены IC₅₀ (концентрация, ингибирующая репликацию на 50 %) 0,51 нМ и 0,53 нМ, соответственно. В клетках MT-4, инфицированных штаммом IIIВ ВИЧ-1 и инкубированных с долутегравиrom в течение 4 или 5 дней, были получены IC₅₀ 0,71 и 2,1 нМ соответственно. В двух биохимических тестах *in vitro* по переносу цепей

ДНК с использованием очищенной интегразы ВИЧ-1 и предварительно обработанного субстрата ДНК были получены IC50 2,7 нМ и 12,6 нМ.

В анализе чувствительности вирусной интегразы с использованием участка кодирования интегразы из 13 клинически различающихся изолятов субтипа В долутегравир продемонстрировал противовирусную активность, сходную с активностью в отношении лабораторных штаммов, со средней IC50 0,52 нМ. В анализе на МКПК панели, состоящей из 24 клинических изолятов ВИЧ-1 [группа М (субтипы А, В, С, D, E, F и G) и группа О], а также 3 клинических изолятов ВИЧ-2 среднее геометрическое IC50 составило 0,20 нМ, а значения IC50 варьировались от 0,02 до 2,14 нМ для ВИЧ-1, в то время как для изолятов ВИЧ-2 среднее геометрическое IC50 составило 0,18 нМ, а значения IC50 варьировались от 0,09 до 0,61 нМ.

Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами

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

Влияние на сыворотку крови и белки сыворотки крови человека

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

Устойчивость in vitro

Изоляты дикого типа ВИЧ-1: в течение 112-дневного пассажа штамма ШВ не выявлялись вирусы с высокой устойчивостью к долутегравиру, мутации развивались медленно, максимальное 4-кратное изменение (КИ) наблюдалось у полученных при пассажах групп устойчивых вирусов с заменами в позициях гена S153Y и S153F.

Пассаж штамма NL-432 дикого типа ВИЧ-1 в присутствии долутегравира приводил к селекции замены E92Q (пересеваемая группа вируса с КИ = 3,1) и G193E (пересеваемая группа вируса с КИ = 3,2) на 56 день. Дополнительный пассаж субтипов В, С и А/Г дикого типа вируса в присутствии долутегравира приводил к селекции R263K, G118R и S153T.

Противовирусная активность в отношении устойчивых штаммов: штаммы, устойчивые к ингибиторам обратной транскриптазы (ИОТ) и ингибиторам протеазы (ИП): долутегравир продемонстрировал одинаковую активность против 2 нуклеозидных (НН)-ИОТ-устойчивых, 3 нуклеозидных (Н)-

ИОТ-устойчивых и 2 ИП-устойчивых мутантных клонов ВИЧ-1 (1 с тройной и 1 с шестикратной резистентностью) по сравнению с диким штаммом.

Штаммы ВИЧ-1, устойчивые к ингибиторам интегразы: шестьдесят мутантных изолятов ВИЧ-1, устойчивых к ингибиторам интегразы (28 с одной заменой и 32 с 2 или более заменами), были получены из вируса дикого типа NL-432 путем направленного мутагенеза. Долутеграви́р продемонстрировал противовирусную активность (чувствительность) против ВИЧ с КИ < 5 в отношении 27 из 28 мутантных вирусов, устойчивых к ингибиторам интегразы (ИИ) с одной заменой, в том числе T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R Q148H/K/R и N155H, в то время как для ралтеграви́ра и элвитеграви́ра она проявилась в отношении 17/28 и 11/21 тестируемых мутантных вирусов с КИ < 5, соответственно. Кроме того, из 32 мутантных вирусов, устойчивых к ингибиторам интегразы с 2 или более заменами, 23 из 32 продемонстрировали КИ < 5 для долутеграви́ра по сравнению с КИ < 5 для 4 из 32 для ралтеграви́ра и КИ < 5 для 2 из 25 тестируемых вирусов для элвитеграви́ра.

Штаммы ВИЧ-2, устойчивые к ингибиторам интегразы: вирусы были получены путем направленного мутагенеза изолятов ВИЧ-2, выделенных у инфицированных ВИЧ-2 пациентов с вирусологической неэффективностью на фоне терапии ралтеграви́ром. В целом, КИ у ВИЧ-2 были схожи с КИ ВИЧ-1, которые наблюдались при аналогичном наборе мутаций. КИ долутеграви́ра составило < 5 для 4-х вирусов ВИЧ-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G и E92Q/T97A/N155H/S163D); для E92Q/N155H КИ долутеграви́ра составило 8,5, а для G140S/Q148R КИ долутеграви́ра составило 17. Долутеграви́р, ралтеграви́р и элвитеграви́р проявили одинаковую активность против ВИЧ-2 с направленной мутацией в S163D, для остальных мутантных вирусов ВИЧ-2 диапазоны КИ ралтеграви́ра составили 6,4–420, а диапазоны КИ элвитеграви́ра составили 22–640.

Клинические изоляты у пациентов с вирусологической неэффективностью на фоне терапии ралтеграви́ром: тридцать клинических изолятов с генотипической и фенотипической устойчивостью к ралтеграви́ру (медиана КИ > 81) исследовали на чувствительность к долутеграви́ру (медиана КИ 1,5) путем анализа с помощью Monogram Biosciences PhenoSense. Медиана КИ долутеграви́ра для изолятов с мутациями в локусах G140S + Q148H составила 3,75; G140S + Q148R — 13,3; T97A + Y143R — 1,05 и N155H — 1,37.

Семьсот пять устойчивых к ралтеграви́ру изолятов, полученных у пациентов, получавших ралтеграви́р, были проанализированы на чувствительность к долутеграви́ру путем анализа с помощью Monogram Biosciences PhenoSense. Долутеграви́р проявил КИ < 10 в отношении 93,9 % из 705 клинических изолятов.

Устойчивость in vivo: пациенты, не принимавшие ингибиторы интегразы
Не отмечалось мутаций с резистентностью к ингибиторам интегразы или

устойчивостью к терапии НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы) у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали 50 мг долутегравира один раз в сутки (исследования SPRING-1, SPRING-2 и SINGLE). В исследовании SAILING у ранее не получавших ингибиторы интегразы пациентов, связанная с лечением препаратом Тивикай® устойчивость к ингибиторам интегразы наблюдалась на 48 неделе у 4 из 17 пациентов с вирусологической неэффективностью. Из 4 пациентов у 2 наблюдалась уникальная мутация в локусе R263K гена интегразы ВИЧ-2 с максимальным КИ 1,93, у 1 пациента наблюдалась полиморфная замена в V151V/I интегразы с максимальной КИ 0,92, а у второго пациента были уже изначально мутации интегразы и, как предполагается, он ранее получал ингибиторы интегразы или был инфицирован устойчивым к ингибиторам интегразы вирусом.

Устойчивость in vivo: пациенты с устойчивостью к ингибиторам интегразы

В исследовании VIKING-3 изучали препарат Тивикай® (плюс оптимизированная базовая терапия) у пациентов с имеющейся устойчивостью к ингибиторам интегразы. До 24 недели у 36 из 183 пациентов отмечалась установленная протоколом вирусологическая неэффективность (УПВН). Из них, у 31 пациента для анализа имелись парные данные по исходной устойчивости и УПВН-устойчивости, а у 16 (52 %) отмечались мутации, связанные с лечением. Наблюдались следующие связанные с лечением мутации или сочетания мутаций: L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 8), E138K/A (n = 7), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) и E157E/Q (n = 1). У 14 из 16 пациентов с мутациями вируса, связанными с лечением, исходно или в анамнезе имелась мутация Q148.

Влияние на показатели ЭКГ

В рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом клиническом исследовании здоровые добровольцы получили разовую дозу плацебо, суспензии долутегравира 250 мг (воздействие приблизительно в 3 раза превышает воздействие дозы 50 мг один раз в сутки в равновесном состоянии) и моксифлоксацина (400 мг, активный контроль) в случайном порядке. Долутеграбир не вызывал удлинения интервала QT в течение 24 часов после приема препарата. После коррекции по исходным показателям ЭКГ и приему плацебо максимальное среднее изменение QT, основанное на коррекции по формуле Fridericia (QTcF), составило 1,99 мс (верхняя граница 1-стороннего 95 % ДИ – 4,53 мс).

Влияние на функцию почек

Влияние долутегравира на CrCl (клиренс креатинина сыворотки крови), скорость клубочковой фильтрации в пробе с йогексолом и эффективный почечный плазмоток (ERPF) в пробе с парааминогиппуратом (ПАГ) оценивалось у 37 здоровых добровольцев, которые принимали 50 мг препарата Тивикай® один раз в сутки (n = 12), 50 мг два раза в сутки (n = 13) или плацебо один раз в сутки (n = 12) в течение 14 дней.

Отмечалось умеренное снижение CrCl при применении долутегравира в течение первой недели лечения, соответствующее снижению, которое наблюдалось в клинических исследованиях. При приеме в обеих дозах долутеграбир не оказал значительного влияния на скорость клубочковой фильтрации и ERPF . Эти данные подтверждают исследования *in vitro*, которые позволяют предположить, что небольшие повышения креатинина, наблюдаемые в клинических исследованиях, вызваны непатологическим ингибированием переносчика органических катионов 2 (OCT2) в проксимальных почечных канальцах, что обуславливает канальцевую секрецию креатинина.

Показания к применению

- лечение ВИЧ-инфекции, в составе комбинированной антиретровирусной терапии у взрослых и подростков старше 12 лет

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Тивикай® должен осуществлять врач, имеющий опыт проведения терапии ВИЧ-инфекции.

Препарат Тивикай® можно принимать вне зависимости от приема пищи.

При наличии устойчивости класса интегразы, Тивикай® предпочтительно принимать во время еды, чтобы повысить уровень воздействия (в частности, для пациентов с Q148 мутациями).

Пропущенные дозы

Если пациент пропускает дозу препарата Тивикай®, ему необходимо принять Тивикай®, как можно скорее, приняв следующую дозу в течение 4 часов. Если очередная доза была принята в течение 4 часов, пациент не должен

принимать пропущенную дозу, а просто возобновить обычное применение доз по графику.

Взрослые

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ингибиторам интегразы. Рекомендованная доза препарата Тивикай® составляет 50 мг один раз в сутки.

Данной группе пациентов Тивикай® необходимо принимать два раза в день при совместном применении с некоторыми лекарственными средствами (например, эфавиренз, невирапин, типранавир/ритонавир, или рифампицин).

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

Рекомендованная доза препарата Тивикай® составляет 50 мг два раза в сутки. Решение о применении препарата Тивикай® у таких пациентов должно приниматься с учетом лекарственной устойчивости к ингибиторам интегразы.

При наличии документально подтвержденной устойчивости, которая включает Q148 + ≥ 2 вторичные мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I,

моделирование предполагает, что увеличение дозы может рассматриваться для пациентов с ограниченными вариантами лечения (менее 2 активных агентов) в связи с усиленной устойчивостью нескольких классов

Подростки

Рекомендованная доза препарата Тивикай® для пациентов, ранее не получавших лечение ингибиторами интегразы (в возрасте от 12 до 18 лет и весом от 40 и более кг) составляет 50 мг один раз в сутки.

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

Особые группы пациентов

Дети

Недостаточно данных о безопасности и эффективности для рекомендации дозы препарата Тивикай® детям младше 12 лет или весом меньше 40 кг.

Пациенты пожилого возраста

Данные о применении препарата Тивикай® у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Однако, отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы пожилым пациентам (см. «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью легкой, умеренной или тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (CrCl < 30 мл/мин, не на диализе) не требуется коррекция дозы. Отсутствуют данные для пациентов, находящихся на диализе, но различий в фармакокинетике в данной популяции не ожидается (см. «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с печеночной недостаточностью легкой или умеренной степени тяжести (показатель А или В по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекция дозы. Отсутствуют данные относительно пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (степень С по шкале Чайлд-Пью) (см. «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

Побочные действия

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата.

Очень часто

- головная боль
- тошнота, диарея

Часто

- бессонница, нарушение сна
- головокружения
- депрессия

- рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота
- сыпь, зуд кожи
- утомляемость
- увеличение уровня аланинаминотрансферазы (ALT) и/или аспартатаминотрансферазы (AST)
- увеличение уровня креатининфосфокиназы (СРК)

Нечасто (см. «Особые указания»)

- суицидальные мысли, попытки суицида (особенно у пациентов с депрессией или расстройствами психики в анамнезе)

Редко

- реакции гиперчувствительности, синдром реактивации иммунитета
- гепатит

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

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели лечения препаратом Тивикай® отмечалось повышение уровня креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. При лечении пациентов, которые ранее не получали терапию, среднее изменение 9,96 мкмоль/л по сравнению с исходным уровнем (диапазон: от -53 мкмоль/л до 54,8 мкмоль/л) наблюдалось через 48 недель лечения. Повышение уровня креатинина было сопоставимо с уровнем, который отмечается при применении основных НИОТ. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации (см. «Фармакодинамика»)

В программе по изучению препарата в группах долутегавира и ралтегавира отмечались незначительные повышения уровня общего билирубина (без клинической желтухи). Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они, вероятно, отражают конкурентный клиренс долутегавира и неконъюгированного билирубина через UGT1A1 (см. «Фармакокинетика»).

Также во время терапии долутегавиром регистрировались асимптоматические повышения уровня креатинфосфокиназы (КФК).

Применение у детей

На основании ограниченных данных, доступных у детей и подростков (в возрасте от 12 до 18 лет), можно сделать заключение об отсутствии других типов нежелательных явлений, кроме тех побочных эффектов, которые наблюдались у взрослых.

ВИЧ и сопутствующий гепатит В и/или С

В исследованиях фазы III были включены пациенты с сопутствующим гепатитом В и/или С, при условии, что результаты исходных лабораторных показателей печеночной функции не превышали верхней границы нормы (ВГН) в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с

сопутствующим гепатитом В и/или С был таким же, как у пациентов без сопутствующего гепатита В или С, несмотря на то, что частота отклонений уровней АСТ (аспартатаминотрансфераза) и АЛТ (аланинаминотрансфераза) была выше в подгруппе пациентов с сопутствующим гепатитом В и/или С во всех группах лечения. Повышение активности печеночных ферментов, соответствующие синдрому восстановления иммунитета наблюдались у нескольких пациентов с сопутствующим гепатитом В и/или С в начале терапии препаратом Тивикай[®], особенно у тех, у кого было отменено лечение гепатита В (см. «Особые указания»).

Пострегистрационные данные

Данные отсутствуют.

Противопоказания

- одновременное применение с дофетилидом или пилсикаинидом
- повышенная чувствительность к долутегравиру или любому из компонентов препарата
- детский возраст до 12 лет и масса тела менее 40 кг.

Лекарственные взаимодействия

Влияние долутегравира на фармакокинетику других препаратов

In vitro долутегравир демонстрирует отсутствие прямого ингибирования либо слабое ингибирование ($IC_{50} > 50 \mu M$) изоферментов системы цитохрома P₄₅₀ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы (UGT)1A1 или UGT2B7, либо переносчиков Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 или MRP2. *In vitro* долутегравир не индуцировал изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долутегравир не оказывал влияния на мидазолам, показатель CYP3A4. На основании этих данных не ожидается, что препарат Тивикай[®] может повлиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или ингибиторы протеазы, абакавир, зидовудин, маравирок, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, статины, азольные фунгициды, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

В исследованиях взаимодействия с лекарственными препаратами долутегравир не оказал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовир, ритонавир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, телапревир, и пероральных контрацептивов, содержащих норэргестромин и этинилэстрадиол.

In vitro долутегравир ингибировал почечный переносчик органических катионов 2 (OCT2) белки экстррузии лекарственных препаратов и токсинов. В естественных условиях, у пациентов наблюдалось 10-14 % снижение клиренса креатинина (секреторная фракция зависит от OCT2 и MATE -1

транспортёра). На основании этих наблюдений сделано заключение, что долутегравир может повышать концентрации лекарственных средств в плазме крови, выведение которых зависит от OAT2 (дофетилид, пилсикаинид, метформин) (см. таблицу 1).

In vitro долутегравир ингибирует поглощение почечных транспортеров, органических транспортеров анионов (OAT1) и OAT3. На основании отсутствия воздействия на фармакокинетику тенофовира субстрата OAT *in vivo*, ингибирование OAT1 *in vivo* также маловероятно. Ингибирование OAT3 в *in vivo* не изучалось. Долутегравир может увеличить концентрации лекарственных препаратов в плазме крови, где выведение зависит от OAT3.

Влияние других препаратов на фармакокинетику долутегравира

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

Одновременное применение препарата Тивикай® и других лекарственных препаратов, которые ингибируют UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови (см. таблицу 1).

Эфавиренз, невирапин, рифампицин и типранавир в сочетании с ритонавиром значительно снижали концентрации долутегравира в плазме крови и, поэтому необходима коррекция дозы препарата Тивикай® до 50 мг два раза в сутки. Этравирин также снижал концентрации долутегравира в плазме крови, но эффект этравирин ослаблялся одновременным применением ингибиторов CYP3A4 лопинавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира, и ожидается, что он ослабляется атазанавиром/ритонавиром. Таким образом, при одновременном применении долутегравира с этравирин и лопинавиром/ритонавиром, дарунавиром/ритонавиром, либо атазанавиром/ритонавиром коррекции дозы долутегравира не требуется.

Другой индуктор – фосампренавир – в сочетании с ритонавиром, снижал концентрации долутегравира в плазме крови, не требующей коррекции дозы препарата Тивикай®. Необходимо соблюдать осторожность и осуществлять клиническое наблюдение при назначении данных комбинаций пациентам с устойчивостью к ингибиторам интегразы (см. таблицу 1). Исследование взаимодействия с ингибитором UGT1A1, атазанавиром, не показало клинически значимого повышения концентраций долутегравира в плазме крови. Тенофовир, ритонавир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, преднизон, рифабутин и омепразол не оказали никакого эффекта либо оказали минимальный эффект на фармакокинетику долутегравира, поэтому при одновременном применении с данными лекарственными препаратами коррекции дозы препарата Тивикай® не

требуется.

Ряд взаимодействий с другими лекарственными препаратами представлен в таблице 1. Рекомендации основаны либо на исследованиях взаимодействия с другими лекарственными препаратами, либо на прогнозируемых взаимодействиях ввиду ожидаемой амплитуды взаимодействий и вероятности развития серьезных нежелательных явлений либо утраты эффективности.

Таблица 1. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами (увеличение обозначается «↑», снижение – «↓», отсутствие изменений – «↔»), площадь под кривой концентрации по сравнению с кривой времени – «AUC», максимальная наблюдаемая концентрация – «C_{max}», концентрации в конце интервала дозирования – «C_τ»).

Класс сопутствующего лекарственного препарата: наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию долутегравира либо сопутствующего лекарственного препарата	Комментарий
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1		
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: этравирин (ETV)	Долутегравиρ ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _τ ↓ 88 % (ETV) ↔	Этравирин снижает концентрацию долутегравира в плазме крови, что может привести к утрате вирусологического ответа и возможной устойчивости к долутегравиру. Не следует принимать препарат Тивикай® с этравирином без комбинации дарунавир+ритонавир или лопинавир/ритонавир.
Лопинавир / ритонавир + этравирин	Долутегравиρ ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _x ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Лопинавир / ритонавир и этравирин не влияет на концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Регулировка дозы не требуется.
Дарунавир/ритонавир + этравирин	Долутегравиρ ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _x ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Лопинавир / ритонавир и этравирин не влияет на концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Регулировка дозы не требуется.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: эфавиренз (EFV)	Долутегравиρ ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _τ ↓ 75 % (EFV) ↔	Эфавиренз снижает концентрацию долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с эфавирензом рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг два раза в сутки. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие эфавиренз, пациентам с устойчивостью к ингибиторам интегразы.
Невирапин	Долутегравиρ ↓	Одновременное применение с невирапином не изучалось и может привести к снижению концентрации

		долутегравира в плазме крови из-за индукции фермента. Влияние невирапина на экспозицию долутегравира, вероятно, такое же либо меньше влияния эфавиренза. При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг два раза в сутки. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие невирапин, пациентам с устойчивостью к ингибиторам интегразы (ИИ).
Рилпивирин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _x ↑ 22% Рилпивирин ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i> Тенофовир	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Тенофовир ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибитор протеазы:</i> атазанавир (ATV)	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 49 % C _τ ↑ 180 % (ATV)↔	Атазанавир повышает концентрацию долутегравира в плазме крови. Не требуется коррекция дозы.
Ингибитор протеазы: атазанавир+рито-навир (ATV+RTV)	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _τ ↑ 121 % (ATV) ↔ Ритонавир ↔	Атазанавир+ритонавир повышает концентрацию долутегравира в плазме крови. Не требуется коррекция дозы.
Ингибитор протеазы: типранавир+рито-навир (TPV+RTV)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % TPV ↔ Ритонавир ↔	Типранавир + ритонавир снижает концентрации долутегравира. При одновременном применении с типранавиром + ритонавиром рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг два раза в сутки. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие типранавир+ритонавир пациентам с устойчивостью к ИИ.
Ингибитор протеазы: фосампренавир+ритонавир (FPV+RTV)	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _τ ↓ 49 % FPV ↔ Ритонавир ↔	Фосампренавир+ритонавир снижают концентрации долутегравира, но, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности в исследованиях Фазы III. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов, ранее не получавших ИИ. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие фосампренавир +ритонавир, пациентам с устойчивостью к ИИ.
Ингибитор протеазы: нелфинавир	Долутеграви́р ↔	Данное взаимодействие не исследовалось. Несмотря на то, что он является ингибитором CYP3A4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов, повышение не ожидается. Не требуется коррекция дозы.

Ингибитор протеазы: лопинавир/ритонавир (LPV/r)	DTG↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔0% C _τ ↓ 6% LPV ↔ Ритонавир ↔	Лопинавир/ритонавир не изменяли концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир+ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 %	Дарунавир +ритонавир не изменяли концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекция дозы.
Другие противовирусные средства		
Телапревир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 25% C _{max} ↑ 19% C _τ ↑ 37% Телапревир ↔ (историческое управление) (ингибирование СУР3А фермента)	Коррекция дозы не требуется.
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7% C _{max} ↑ 5% C _τ ↑ 8% Боцепревир ↔ (историческое управление)	Коррекция дозы не требуется.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _τ ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не изменяет концентрации долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Долутегравир не изменяет концентрации даклатасвира в плазме крови. Не требуется коррекция дозы.
Другие средства		
<i>Антиаритмические препараты</i> Дофетилид	Дофетилид ↑	Одновременное применение с долутегравиrom может повысить концентрацию дофетилида в плазме крови путем ингибирования переносчика OAT2; одновременное применение не исследовалось. Одновременное применение долутегравира и дофетилида противопоказано из-за возможной опасной для жизни токсичности, вызываемой высокой концентрацией дофетилида.
Препараты зверобоя продырявленного	Долутегравир ↓	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с препаратами зверобоя. INI-резистентным пациентам следует использовать альтернативные комбинации, которые не включают в себя зверобой.
<i>Противосудорожные препараты</i> Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _τ ↓ 73%	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с карбамазепином. INI-резистентным пациентам следует использовать препараты, альтернативные карбамазепину, если это возможно.
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с данными метаболическими индукторами. INI-

		резистентным пациентам следует принимать, когда это возможно, альтернативные комбинации, которые не включают указанные метаболические индукторы. Не изучался, снижение ожидается за счет индукции UGT1A1 и CYP3A ферментов, ожидается аналогичное снижение воздействия как и при применении карбамазепина
<i>Азоловые противогрибковые средства</i> Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (Не изучался)	Регулировка дозы не требуется. На основании данных, полученных по другим CYP3A4 ингибиторам, значительное увеличение не ожидается.
<i>Антациды и пищевые добавки</i> Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, Mg, Al)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 % (Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами)	Одновременное применение антацидов, содержащих поливалентные катионы, может снизить концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидных препаратов, содержащих поливалентные катионы.
Препараты кальция	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами)	Долутегравир рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме с пищей, долутегравир можно принимать одновременно с препаратами кальция.
Препараты железа	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами)	Долутегравир рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме с пищей, долутегравир можно принимать одновременно с препаратами железа.
Поливитамины	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами)	Пищевые добавки с кальцием, пищевые добавки с содержанием поливитаминов необходимо принимать в отдельное время от времени применения долутегравира (минимум через 2 часа после применения, или за 6 часов до применения долутегравира).
<i>Кортикостероиды</i> Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _x ↑ 17%	Регулировка дозы не требуется.
<i>Противодиабетические средства</i> Метформин	Метформин ↑ Метформин ↑ При совместном применении с долутегравиром 50 мг один раз в день: Метформин AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% При совместном применении с долутегравиром 50 мг один раз в день: Метформин	Корректировку дозы метформина следует учитывать при иницировании и прекращении совместного применения долутегравира с метформином для сохранения гликемического контроля. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью следует учитывать корректировку дозы метформина при совместном применении с долутегравиром по причине повышенного риска лактоацидоза у пациентов с умеренными нарушениями функции почек из-за повышенной концентрации метформина.

	AUC на 145% ↑ C _{max} ↑ 111%	
<i>Противотуберкулёзные препараты</i> Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _τ ↓ 72 %	Рифампицин снижает концентрацию долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с рифампицином рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг два раза в сутки при отсутствии сопротивления класса интегразы. При наличии сопротивления класса интегразы данного сочетания следует избегать. По мере возможности следует применять альтернативные рифампицину препараты пациентам с устойчивостью к ИИ.
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _x ↓ 30% (индукция UGT1A1 и CYP3A ферментов)	Регулировка дозы не требуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i> (этинилэстрадиол (EE) и норгестромин (NGMN))	Эффект долутегравира: EE ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % C _τ ↑ 2 % Эффект долутегравира: NGMN ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 7 %	Долутегравир не изменяет концентрации этинилэстрадиола и норгестромина в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Тивикай®.
Метадон	Эффект долутегравира: Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _τ ↓ 1%	Регулировка дозы не требуется в отношении любого подобного средства.

Сокращения: ↑ — повышение; ↓ — снижение; ↔ — отсутствие значительных изменений; C_{max} — наблюдаемый максимум концентрации, C_τ — концентрация в конце интервала между приемами лекарственного препарата.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности

При применении ингибиторов интегразы, в том числе препарата Тивикай®, регистрировались реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, нарушением системных показателей и, иногда, нарушением функции органов, в том числе поражением печени. При возникновении признаков или симптомов гиперчувствительности (включая, но не ограничиваясь, сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающаяся повышением температуры, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, поражения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилию, ангионевротический отек) необходимо немедленно отменить применение препарата Тивикай® и других лекарственных препаратов, которые могли бы вызвать подобные реакции. Необходимо

контролировать клиническое состояние, в том числе показатели печеночных аминотрансфераз и провести соответствующую терапию. Промедление в прекращении лечения препаратом Тивикай® либо другими лекарственными препаратами, которые могли бы вызвать подобные реакции, после развития гиперчувствительности может привести к состояниям, опасным для жизни.

Синдром реактивации иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала антиретровирусной терапии (АРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами таких состояний являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*). Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и при необходимости начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне реактивации иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло проявиться через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

В начале терапии препаратом Тивикай® у некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С наблюдалось повышение активности ферментов печени в результате синдрома реактивации иммунитета. Рекомендуется контролировать уровни ферментов печени у пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С. Особенно необходим контроль у пациентов с коинфекцией гепатита В в начале терапии или при поддерживающей противовирусной терапии (согласно инструкции по применению) во время начала применения долутегравира. (см. «Побочные действия»).

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Тивикай® или другую антиретровирусную терапию, могут развиваться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Таким образом, пациенты должны быть под тщательным клиническим наблюдением у врача с опытом лечения заболеваний, связанных с ВИЧ.

Инфекции, вызываемые условно-патогенными организмами

Пациентов следует проинформировать, что терапия с применением долутегравира или любая другая антиретровирусная терапия не лечит ВИЧ-инфекцию, инфекции, вызываемые условно-патогенными организмами и другие осложнения ВИЧ-инфекции могут по-прежнему развиваться. Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врачей, имеющие опыт в лечении

ВИЧ заболеваний.

Передача инфекции

Пациентов необходимо уведомить о том, что доступная в настоящее время антиретровирусная терапия, в том числе препаратом Тивикай[®], **не предотвращает риск передачи ВИЧ другим лицам** половым путем или через кровь. Необходимо продолжать предпринимать необходимые меры предосторожности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай[®], либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай[®] (см. «Противопоказания» и «Лекарственные взаимодействия»).

Не рекомендуется одновременное применение препарата Тивикай[®] и этравирина (ETV), если пациент не получает одновременно атазанавир+ритонавир (ATV+RTV), лопинавир/ритонавир (LPV/r) или дарунавир+ритонавир (DRV+RTV) (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Рекомендованная доза препарата Тивикай[®] составляет 50 мг два раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом, невирапином, типранавиром+ритонавиром или рифампицином (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Препарат Тивикай[®] не следует назначать вместе с антацидами, содержащими поливалентные катионы. Рекомендуется применять препарат Тивикай[®] за 2 часа или через 6 часов после применения данных средств (см. «Лекарственные взаимодействия»).

Препарат Тивикай[®] может повышать концентрацию метформина. Необходимо осуществлять наблюдение за пациентами во время терапии, и может потребоваться коррекция доз метформина (см. «Лекарственные взаимодействия»). Метформин выводится почками и, таким образом, при совместном применении с долутегравиром имеет важное значение мониторинг функции почек. Данная комбинация может увеличить риск лактоацидоза у пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина стадии 3a (CrCl 45-59 мл/мин), рекомендуется подход с особой осторожностью. Особое внимание должно быть уделено снижению дозы.

Остеонекроз

Несмотря на многофакторную этиологию (включая кортикостероиды, бифосфонаты, употребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза были зарегистрированы у пациентов с более поздними стадиями ВИЧ-заболевания и/или при длительном воздействии КАРТ (комбинированной антиретровирусной терапии). Пациентам рекомендуется обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах, тугоподвижность суставов, или трудности во

время движения.

Фертильность

Исследования на животных показали отсутствие влияния долутегравира на способность к зачатию у самцов или самок. Данные о влиянии препарата Тивикай® на фертильность у мужчин или женщин отсутствуют.

Беременность

Надлежащие и контролируемые исследования препарата Тивикай® с участием беременных женщин не проводились. Влияние препарата Тивикай® на беременность у женщин неизвестно. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных было показано, что долутегравир проникает через плаценту. Препарат Тивикай® применять во время беременности разрешено только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период лактации

ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендуется в период лечения препаратом воздержаться от грудного вскармливания детей, чтобы избежать передачи ВИЧ. При рассмотрении вопроса о грудном вскармливании во время антиретровирусной терапии следует соблюдать локальные рекомендации по кормлению грудью и лечению, в том случае, когда невозможно альтернативное искусственное вскармливание.

Неизвестно выделяется ли долутегравир с грудным молоком у женщин. Доклинические данные подтверждают выделение долутегравира с грудным молоком у животных.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Не проводились исследования влияния препарата Тивикай® на способность к управлению транспортным средством, работе с механизмами. Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных явлений препарата Тивикай® при рассмотрении способности пациента к вождению либо управлению механизмами.

Передозировка

Симптомы: сведения о передозировке препарата Тивикай® ограничены.

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

Лечение: должно проводиться в соответствии с клиническими показаниями либо рекомендациями национальных токсикологических центров, где это применимо.

Отсутствует специфическое лечение передозировки препаратом Тивикай®. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию и соответствующее наблюдение. По причине высокого связывания долутегравира с белками плазмы крови, маловероятно, что его значительное количество может быть выведено при помощи диализа.

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный полиэтиленовой термозапечатаваемой пленкой и навинчивающейся крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не принимать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед (Глаксо Вэллком Оперэйшенс), Великобритания
(Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK)

Упаковщик

Глаксо Вэллком С.А., Испания
(Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain)

Владелец регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK)

Тивикай является зарегистрированным товарным знаком группы компаний «ГлаксоСмитКляйн».

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Представительство ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд в Казахстане
050059, г. Алматы, ул. Фурманова, 273

Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адрес электронной почты: kaz.med@gsk.com

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению смотрите

тажже на сайте www.dari.kz