

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «05» ноября 2020г.
№N033573, №N033571

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Тивикай

Международное непатентованное название

Долутегравир

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 25 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования.
Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные
препараты прямого действия. Противовирусные препараты прочие.
Долутегравир
код АТХ J05AX12

Показания к применению

- лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными
препаратами у взрослых, подростков и детей старше 6 лет

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу, входящему в состав
препарата или к любому из вспомогательных веществ
- одновременное применение с лекарственными средствами с узкими
терапевтическими окнами, которые являются субстратами органического
переносчика катионов 2 (ОСТ2), включая, но не ограничиваясь этим,
дофетилид, пилсикаинид или фампридин (также известный как
дальфампридин)

Необходимые меры предосторожности при применении

Несмотря на доказательства того, что эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, нельзя исключать остаточный риск. Для предотвращения передачи инфекции должны быть приняты меры предосторожности в соответствии с национальными требованиями.

Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение

Решение о применении долутегравира при наличии резистентности к ингибиторам интегразы необходимо принимать с учетом того, что при этом значительно уменьшается активность долутегравира в отношении вирусных штаммов, несущих вторичные мутации Q148 + ≥ 2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Степень, в которой долутеграви́р обеспечивает дополнительную эффективность при наличии такой резистентности к ингибиторам интегразы, остается неясной.

Реакции гиперчувствительности

Сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности при приеме долутегравира, которые характеризовались сыпью, системными нарушениями, а иногда дисфункцией органов, включая тяжелые реакции печени. При возникновении признаков или симптомов гиперчувствительности (включая, но не ограничиваясь, сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающуюся повышением печеночных ферментов, лихорадку, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, поражения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, эозинофилию, ангионевротический отек) необходимо немедленно прекратить прием долутегравира и других лекарственных препаратов, предположительно способных вызвать подобные реакции. Следует контролировать клинический статус, в том числе показатели печеночных aminotransferases и билирубина. Отсрочка в прекращении лечения долутеграви́ром либо другим подозреваемым активным веществом, после возникновения гиперчувствительности, может привести к аллергической реакции, угрожающей жизни пациента.

Синдром реактивации иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время приема комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические патогены, которые могут вызвать серьезные клинические заболевания или ухудшение симптомов. Обычно, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев с начала КАРТ. Подходящими примерами являются цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и/или очаговые микобактериальные инфекции и пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*. Должна быть дана оценка любым симптомам воспаления и при необходимости назначено их лечение. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких как Болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит), возникающих при иммунной реактивации; однако, сообщаемое

время их начала варьируется в достаточно широком диапазоне, и такие явления могут встречаться спустя много месяцев после начала лечения.

У некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С в начале терапии долутегравиром наблюдалось повышение биохимических показателей печени, соответствующих синдрому восстановления иммунитета. Рекомендуется наблюдение за биохимическими показателями печени у пациентов с коинфекцией гепатитом В и/или С. С осторожностью следует начинать лечение долутегравиром у пациентов с коинфекцией гепатита В на начальном этапе проведения терапии гепатита В или для сохранения ее эффективности (обратитесь к протоколу лечения)

Оппортунистические инфекции

Следует информировать пациентов о том, что долутегравир или любая другая антиретровирусная терапия не излечивают ВИЧ-инфекцию, у них все еще могут развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-инфекции. Поэтому, пациенты должны находиться под пристальным клиническим наблюдением врачей, имеющих опыт лечения заболеваний, связанных с ВИЧ.

Передача инфекции

Хотя эффективное подавление вируса с помощью антиретровирусной терапии, как было доказано, существенно снижает риск передачи половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Меры предосторожности для предотвращения передачи должны приниматься в соответствии с национальными руководящими принципами.

Взаимодействие с лекарственными препаратами

При наличии устойчивости к ингибиторам интегразы следует избегать факторов, которые снижают воздействие долутегравира. К ним относятся совместное применение препаратов, снижающих воздействие долутегравира (например, антацидные средства, содержащие магний/алюминий, пищевые добавки, содержащие железо и кальций, поливитамины и индуцирующие агенты, этравирин (без усиления ингибиторов протеазы), типранавир/ритонавир, рифампицин, зверобой и некоторые противоэпилептические препараты)

Долутегравир повышает концентрацию метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении одновременного приема долутегравира и метформина для поддержания гликемического контроля. Метформин выводится почками, поэтому важно контролировать функцию почек при одновременном приеме с долутегравиром. Данная комбинация может увеличить риск лактоацидоза у пациентов с почечной недостаточностью умеренной степени (стадия 3а, клиренс креатинина [КК] 45-59 мл/мин), поэтому рекомендуется ее назначать с осторожностью. Необходимо тщательно рассмотреть возможность снижения дозы метформина.

Остеонекроз

Хотя полагают, что этиология является многофакторной (включая применение кортикостероидов, бисфосфанатов, употребление алкоголя,

тяжелая иммуносупрессия, повышенный индекс массы тела), о случаях остеонекроза сообщалось особенно у пациентов с прогрессирующим заболеванием ВИЧ и/или длительным приемом КАРТ. Следует рекомендовать пациентам обратиться к врачу, если они испытывают боли в суставах, скованность в суставах или затруднение в движениях.

Ламивудин и долутегравир

Схема приема двух препаратов: долутегравир 50 мг один раз в сутки и ламивудин 300 мг один раз в сутки, изучалась в двух крупных рандомизированных и слепых исследованиях, GEMINI 1 и GEMINI 2. Данная схема подходит только для лечения ВИЧ-1-инфекции, при отсутствии известной или предполагаемой устойчивости к классу ингибиторов интегразы или ламивудину.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Действие других лекарственных препаратов на фармакокинетику долутегравира.

Следует избегать всех факторов, снижающих воздействие долутегравира, при наличии устойчивости к классу интегразы.

Долутегравир метаболизируется главным образом через UGT1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Р-гликопротеина (Р-gp) и белка устойчивости к раку молочной железы (BCRP); таким образом, лекарственные препараты, индуцирующие данные ферменты могут снизить концентрацию долутегравира в плазме и уменьшить терапевтическое действие долутегравира. При одновременном приеме долутегравира и других лекарственных препаратов, ингибирующих указанные ферменты возможно увеличение концентрации долутегравира в плазме крови.

Всасывание долутегравира уменьшается с помощью некоторых противокислотных препаратов.

Действие долутегравира на фармакокинетику других лекарственных средств.

В условиях *in vivo* долутегравир не оказывал влияния на мидазолам, показатель цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). На основании данных *in vivo* и/или *in vitro*, не ожидается влияние долутегравира на фармакокинетику лекарственных препаратов, являющихся субстратами любого основного фермента или транспортера, таких как CYP3A4, CYP2C9 и Р-gp.

В условиях *in vitro* долутегравир ингибировал почечный белок-транспортер органических анионов 2 (ОСТ2) и белок-транспортер экстружии лекарственных препаратов и токсинов (МАТЕ) 1. В условиях *in vivo* у пациентов наблюдалось снижение клиренса креатинина на 10-14% (секреторная фракция зависит от транспорта ОСТ2 и МАТЕ-1). В условиях *in vivo* долутегравир может повышать концентрации лекарственных препаратов в плазме крови, выведение которых зависит от ОСТ2 и/или МАТЕ-1 (например, фампридин [также известный как дальфампридин], метформин).

В условиях *in vitro* долутеграви́р ингибировал поглощение почками транспортеров органических анионов OAT1 и OAT3. На основании отсутствия влияния на фармакокинетику в условиях *in vivo* OAT субстрата тенофовира, можно сделать вывод, что ингибирование OAT1 *in vivo* маловероятно. Ингибирование OAT3 не изучалось в условиях *in vivo*. Долутеграви́р может повысить концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, выведение которых зависит от OAT3.

Установленные и теоретические взаимодействия с отдельными антиретровирусными и другими лекарственными препаратами перечислены в таблице 1.

Таблица взаимодействия

Взаимодействия между долутеграви́ром и другими одновременно принимаемыми лекарственными препаратами, перечислены в таблице 1 (увеличение указано как «↑», уменьшение как «↓», без изменений как «↔»), площадь под кривой зависимости концентрации от времени как «AUC», максимальная наблюдаемая концентрация как «C_{max}», концентрации в конце интервала дозирования – «C_t»).

Таблица 1: Лекарственные взаимодействия

Лекарственные препараты по терапевтическим направлениям	Среднее геометрическое значение изменения при взаимодействии (%)	Рекомендации по одновременному применению
Антиретровирусные лекарственные препараты		
<i>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Этравирин ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы снижал концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Рекомендованная доза долутеграви́ра для пациентов, принимающих этравирин без усиленных ингибиторов протеазы, составляет 50 мг два раза в сутки. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. Не рекомендуется прием долутеграви́ра пациентам с резистентностью к

		ингибиторам интегразы (ИНИ), принимающим этравирин без одновременного приема атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира (см. далее в таблице).
Лопинавир/ритонавир + этравирин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _τ ↑ 28% Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Дарунавир/ритонавир + этравирин	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _τ ↓ 36% Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Эфавиренз	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _τ ↓ 75% Эфавиренз ↔ (исторические группы контроля) (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	У взрослых доза долутеграви́ра при одновременном применении с препаратом эфавиренз составляет 50 мг два раза в сутки. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. При наличии устойчивости к классу интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя эфавиренз
Невирапин	Долутеграви́р ↓ (не изучалось, вследствие индукции ожидается снижение	У взрослых доза долутеграви́ра при одновременном приеме с невирапином составляет 50 мг два раза в сутки. Педиатрическим пациентам

	воздействия, аналогичное тому, которое наблюдается с эфавирензом)	необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. При наличии устойчивости к классу интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя невирапин.
Рилпивирин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _t ↑ 22% Рилпивирин ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофовир	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _t ↓ 8% Тенофовир ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _t ↑ 180% Атазанавир ↔ (исторические группы контроля) (ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется. Нельзя принимать Тивикай в дозе более 50 мг два раза в сутки при одновременном применении с атазанавиром в связи с недостатком соответствующих данных.
Атазанавир/ритонавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (ингибирование ферментов UGT1A1 и	Коррекция дозы не требуется. Нельзя принимать Тивикай в дозе более 50 мг два раза в сутки при совместном применении с атазанавиром в связи с недостатком соответствующих данных.

	СУР3А)	
Типранавир/ритонавир	<p>Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_τ ↓ 76%</p> <p>(индукция ферментов UGT 1A1 и СУР3А)</p>	<p>У взрослых рекомендуемая доза долутеграви́ра составляет 50 мг два раза в сутки при одновременном приеме с типранавиром / ритонавиром.</p> <p>Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки.</p> <p>При наличии устойчивости к классу интегразы следует избегать прием данной комбинации.</p>
Фосампренавир + ритонавир/ долутеграви́р	<p>Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_τ ↓ 49%</p> <p>(индукция ферментов UGT1A1 и СУР3А)</p>	<p>Коррекция дозы не требуется при наличии устойчивости к классу интегразы.</p> <p>При наличии устойчивости к классу интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя фосампренавир/ритонавир.</p>
Дарунавир/ритонавир	<p>Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_τ ↓ 38%</p> <p>(индукция ферментов UGT1A1 и СУР3А)</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
Лопинавир/ритонавир	<p>Долутеграви́р ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C₂₄ ↓ 6%</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
Другие противовирусные средства		
Боцепревир	<p>Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 7% C_{max} ↑ 5% C_τ ↑ 8%</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>

	Боцепревир ↔ (исторические группы контроля)	
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C _{max} ↑ 29% C _t ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не менял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Долутегравир не менял концентрацию даклатасвира в плазме крови. Коррекция дозы не требуется.
Другие средства		
<i>Блокаторы калиевых каналов</i>		
Фампридин (также известный как дальфампридин)	Фампридин ↑	Совместное применение с долутегравиром может вызвать судороги из-за увеличения концентрации фампридина в плазме посредством ингибирования переносчика OCT2; совместное применение не изучалось. Совместное применение фампридина с долутегравиром противопоказано.
<i>Противосудорожные препараты</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	У взрослых рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с карбамазепином составляет 50 мг два раза в сутки. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы, по

		возможности, следует использовать препараты, альтернативные карбамазепину.
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (не изучалось, вследствие индукции ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение, аналогичное снижению воздействия, наблюдаемому при одновременном приеме с карбамазепином)	У взрослых рекомендованная доза долутегравира при одновременном применении с данными индукторами метаболизма составляет 50 мг два раза в сутки. Детям необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ИНИ, по возможности, следует использовать альтернативные комбинации без индукторов метаболизма.
<i>Антимикотики группы азолов</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Посаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (не изучалось)	Не требуется коррекция дозы. На основании данных, полученных по другим ингибиторам CYP3A4, не ожидается заметного увеличения.
<i>Растительные лекарственные средства</i>		
Зверобой	Долутегравир ↓ (не изучалось, вследствие индукции ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение, аналогичное снижению воздействия, наблюдаемому при одновременном приеме с	У взрослых рекомендуемая доза долутегравира при одновременном применении с зверобоем составляет 50 мг два раза в сутки. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ИНИ, по возможности, следует использовать альтернативные

	карбамазепином)	комбинации без зверобоя.
<i>Антациды и пищевые добавки</i>		
Антациды, содержащие магний или алюминий	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Антациды, содержащие магний или алюминий должны приниматься отдельно от времени приема долутегравира (минимум за 2 часа до приема или 6 часов после).
Пищевые добавки кальция	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Пищевые добавки содержащие кальций и/или железо, а также мультивитамины должны приниматься отдельно от времени приема долутегравира (минимум за 2 часа до приема или 6 часов после).
Пищевые добавки железа	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (комплексное связывание с поливалентными ионами)	
Мультивитамины	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32%	
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _t ↑ 17%	Коррекция дозы не требуется
<i>Гипогликемические препараты</i>		
Метформин	Метформин ↑ При одновременном применении с долутегравиром в дозе 50 мг 1 раз в	Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина на начальном этапе и на стадии завершения одновременного приема

	<p>сутки: Метформин AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% При одновременном применении с долутегравиром в дозе 50 мг 2 раза в сутки: Метформин AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%</p>	<p>долутегравира и метформина для поддержания гликемического контроля. У пациентов с нарушением функции почек умеренной степени следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина при одновременном приеме с долутегравиром из-за повышенного риска развития лактатацидоза у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени, вызванного увеличением концентрации метформина).</p>
<i>Антимикобактериальные препараты</i>		
Рифампицин	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_t ↓ 72% (индукция ферментов UGT1 A1 и CYP3A)</p>	<p>У взрослых рекомендуемая доза долутегравира при одновременном приеме с рифампицином составляет 50 мг два раза в сутки, при отсутствии устойчивости к классу интегразы. Детям необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в сутки. При наличии устойчивости к классу интегразы следует исключить прием данной комбинации.</p>
Рифабутин	<p>Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C_{max} ↑ 16% C_t ↓ 30% (индукция ферментов UGT1 A1 и CYP3A)</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) и норэргестромин (НГ)	<p>Долутегравир ↔ ЭЭ ↔</p>	<p>Долутегравир не оказал действие на</p>

	<p>AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1%</p> <p>НГ ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11%</p>	<p>фармакодинамику лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона. Не требуется коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном приеме с долутегравиром.</p>
Метадон	<p>Долутегравир ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_t ↓ 1%</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

Во время беременности или лактации

Женщины с детородным потенциалом

Долутегравир следует использовать во время беременности, только если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода. Женщины с детородным потенциалом (ЖДП) должны проходить тестирование на беременность до начала приема долутегравира, и им следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию на протяжении всего лечения. Если есть планы забеременеть или если беременность подтверждена в течение первого триместра во время приема долутегравира, следует оценить риски и преимущества продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другую антиретровирусную схему и рассмотреть возможность перехода на альтернативную схему.

Беременность

В исследовании методом наблюдения за исходами родов в Ботсване было зарегистрировано 5 случаев дефектов нервной трубки в 1683 родах (0,3%) матери которых получали терапию содержащую долутегравир на момент зачатия, по сравнению с 15 случаями в 14 792 родах (0,1%) матери которых получали терапию не содержащую долутегравир на момент зачатия (разница в распространенности 0,20%; 95% ДИ 0,01-0,59).

В том же исследовании одна из 3840 родов (0,03%) мать которая получала терапию содержащую долутегравир во время беременности, имела дефект нервной трубки, по сравнению с тремя из 5952 родов (0,05%) матерей,

которые получали терапию не содержащую долутегравир во время беременности.

Причинно-следственная связь данных явлений с применением долутегравира не установлена. Частота встречаемости дефектов нервной трубки в общей популяции составляет 0,5-1 случай на 1000 новорожденных детей. Поскольку дефекты нервной трубки возникают в течение первых 4 недель внутриутробного развития (в период когда происходит закрытие нервной трубки), данный потенциальный риск относится к женщинам, которые принимают долутегравир на момент зачатия и на ранних сроках беременности.

Данные, проанализированные на сегодняшний день из других источников, включая Антираетровирусный регистр беременности, клинические испытания и постмаркетинговые данные, недостаточны для устранения риска дефектов нервной трубки с долутегравиром

Первичные данные, полученные в исследовании методом наблюдения показали, что у матерей, подвергавшихся воздействию долутегравира во время зачатия, увеличилось число случаев дефектов нервной трубки (0.9%) по сравнению с матерями, принимавшими препараты, не содержащие долутегравир (0.1%). В связи с потенциальным риском возникновения дефектов нервной трубки, долутегравир нельзя применять во время первого триместра, за исключением случаев, когда отсутствует возможность прибегнуть к альтернативному виду лечения.

Имеются более 1000 результатов применения долутегравира беременными на втором и третьем триместрах беременности, не подтверждающие существование повышенного риска возникновения пороков развития плода и отрицательных последствий для эмбрионального или неонатального развития. Однако, безопасность его применения во втором и третьем триместре невозможно подтвердить, поскольку неизвестен механизм, с помощью которого долутегравир может повлиять на беременность у человека. Принимать долутегравир во втором и третьем триместре беременности следует только если ожидаемая польза для матери оправдывает потенциальный риск для плода.

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных не было выявлено нежелательного влияния на развитие плода, включая дефекты нервной трубки. Было показано, что долутегравир проникает через плаценту у животных.

Грудное вскармливание

Неизвестно, экскретируется ли долутегравир в материнское молоко. Имеющиеся данные токсикологических исследований на животных показывают экскрецию долутегравира в молоко. У кормящих крыс, которые получали внутрь однократную дозу 50 мг/кг через 10 дней после родов, долутегравир обнаруживался в молоке в концентрациях, превышающих обычные концентрации в крови. ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендовано ни при каких обстоятельствах не кормить грудью своих детей, во избежание передачи ВИЧ.

Фертильность

Отсутствуют данные о действии долутегравира на мужскую или женскую фертильность. Исследования на животных показывают отсутствие влияния долутегравира на фертильность самцов или самок.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Пациентов следует проинформировать о том, что во время терапии долутегравиrom сообщалось об ощущениях головокружения. При оценке способности пациента управлять транспортными средствами или работать с механизмами следует учитывать его клиническое состояние, а также профиль нежелательных реакций долутегравира.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Терапия препаратом Тивикай должна проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции.

Взрослые

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без документально подтвержденной или клинически подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы.

Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг (одна таблетка) внутрь один раз в сутки.

Пациенты данной группы должны принимать долутегравиr два раза в сутки при одновременном применении с некоторыми лекарственными препаратами (например, эфавиренз, невирапин, типранавир/ритонавир, или рифампицин).

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1 с резистентностью (документально подтвержденной или клинически подозреваемой) к препаратам класса ингибиторов интегразы

Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг (одна таблетка) два раза в сутки.

При наличии документально подтвержденной устойчивости, которая включает вторичные мутации Q148 + ≥ 2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, моделирование предполагает, что для пациентов с ограниченными вариантами лечения (менее 2 активных веществ) возможно рассмотреть увеличение дозы, вследствие их повышенной устойчивости к нескольким классам препаратов.

Решение применять долутегравиr у таких пациентов должно быть принято с учетом устойчивости к ингибиторам интегразы.

Подростки в возрасте от 12 лет и старше

Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки для подростков (от 12 до 18 лет и массой тела не менее 40 кг), инфицированных ВИЧ-1 без резистентности к ингибиторам интегразы. Недостаточно данных для рекомендации по дозировке долутегравира у подростков с устойчивостью к ингибиторам интегразы.

Дети в возрасте от 6 до 12 лет

Рекомендуемую дозу долутегравира для детей (от 6 до 12 лет и массой тела не менее 15 кг), инфицированных ВИЧ-1 без резистентности к ингибиторам интегразы, определяют в зависимости от массы тела ребенка. Недостаточно данных для рекомендации по дозировке долутегравира у детей с устойчивостью к ингибиторам интегразы. Рекомендации по дозировке в зависимости от массы тела представлены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации по дозировке для детей

Масса тела (кг)	Доза
От 15 до менее 20	20 мг один раз в сутки (принимать в виде двух таблеток по 10 мг)
От 20 до менее 30	25 мг один раз в сутки
От 30 до менее 40	35 мг один раз в сутки (принимать в виде одной таблетки по 25 мг и одной таблетки по 10 мг)
От 40 или более	50 мг один раз в сутки

Следует соблюдать рекомендации по особой дозировке таблеток 10 мг, указанные в таблице 2. Следовательно, дозу 50 мг один раз в сутки нельзя принимать в виде пяти таблеток по 10 мг.

Метод и путь введения

Препарат принимают внутрь.

Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. При наличии устойчивости к ингибиторам интегразы, Тивикай следует принимать во время приема пищи для усиления интенсивности воздействия (особенно у пациентов с мутациями Q148).

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

В настоящее время существует ограниченный опыт передозировки долутегравира.

Ограниченный опыт приема однократных повышенных доз (до 250 мг у здоровых пациентов) не обнаружил каких-либо специфических симптомов или признаков, отличных от тех, которые перечислены в качестве нежелательных реакций.

Дальнейшее лечение пациента от передозировки должно проводиться в соответствии с клиническими показаниями или рекомендациями Национального токсикологического центра, при их наличии. Отсутствует специфическое лечение при передозировке долутегравира. В случае передозировки, пациенту, при необходимости, следует оказать поддерживающее лечение с надлежащим медицинским наблюдением. Поскольку долутегравир в большом количестве связывается с белками плазмы крови, маловероятно, что его в значительных объемах можно вывести из организма методом диализа.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Пропущенные дозы

Если пациент пропустил очередной прием дозы препарата Тивикай, он должен принять пропущенную дозу как можно скорее, при условии, что время до следующего приема препарата составляет более 4 часов. Если время до следующей дозы составляет менее 4 часов, пациент не должен принимать пропущенную дозу, а возобновить обычный режим приема препарата.

Рекомендовано обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

- головная боль
- тошнота, диарея

Часто

- бессонница, необычные сновидения
- депрессия
- беспокойство
- головокружение
- рвота, метеоризм, боль в верхней части живота, боль в области желудка, дискомфорт в области желудка
- сыпь, зуд
- утомляемость
- повышение уровней активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаратаминотрансферазы (АСТ)
- увеличение активности креатинфосфокиназы (КФК)

Нечасто

- гиперчувствительность
- синдром иммунной реактивации
- суицидальные мысли, попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе)
- гепатит
- артралгия
- миалгия

Редко

- острая печеночная недостаточность

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели приема долутегавира наблюдалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось на протяжении 48 недель. Среднее изменение от исходного значения составило 9.96 мкмоль/л через 48 недель терапии. Повышение уровня креатинина было сопоставимо с различными режимами фоновой терапии.

Данное изменение не считают клинически значимым, поскольку оно не отражает изменение скорости клубочковой фильтрации.

Сопутствующая инфекция в виде гепатита В или С

В исследованиях фазы III разрешалось участвовать пациентам с коинфекцией гепатита В и/или С при условии, что исходные биохимические показатели функции печени не превышали верхнюю границы нормы (ВГН) более чем в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С был аналогичен наблюдаемому у пациентов без сопутствующей инфекции в виде гепатита В или С, хотя частота отклонений от нормы показателей АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С во всех группах, получающих терапию. В начале терапии долутегравиром у некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С, особенно у тех, которым ранее была отменена терапия гепатита В, наблюдалось повышение биохимических показателей печени, соответствующее синдрому восстановления иммунитета.

Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (CART) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Также сообщалось об аутоиммунных заболеваниях (таких как болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); Однако сообщаемое время начала более изменчиво, и эти события могут происходить через много месяцев после начала лечения.

Детская популяция

Основываясь на ограниченных имеющихся данных о детях и подростках (от 6 до 18 лет и весом не менее 15 кг), не было никаких дополнительных типов побочных реакций, кроме тех, которые наблюдались во взрослой популяции.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка 10 мг содержит

активное вещество – натрия долутегравира 10,5 мг (эквивалентно долутегравиру 10 мг),

вспомогательные вещества:

Вещества, содержащиеся внутри гранулы: D-маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К29/32, натрия крахмала гликолят, вода очищенная.

Вещества, содержащиеся вне гранулы: D-маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала гликолят, натрия стеарилфумарат.

Пленочная оболочка

Опадрай® II белый 85F18422/85F48011 (спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол, тальк).

Одна таблетка 25 мг содержит

активное вещество – натрия долутегавира 26,3 мг (эквивалентно долутегавиру 25 мг),

вспомогательные вещества:

Вещества, содержащиеся внутри гранулы: D-маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К29/32, натрия крахмала гликолят, вода очищенная.

Вещества, содержащиеся вне гранулы: натрия крахмала гликолят, натрия стеарилфумарат.

Пленочная оболочка

Опадрай® II желтый 85F92457 (спирт поливиниловый частично гидролизированный, титана диоксид (E171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E172)).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «SV 572» на одной стороне и «10» на другой стороне (для дозировки 10 мг).

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой бледно-желтого цвета, с гравировкой «SV 572» на одной стороне и «25» на другой стороне (для дозировки 25 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают во флакон белого цвета из полиэтилена высокой плотности, укупоренный полиэтиленовой термозапечатываемой пленкой и навинчивающейся крышкой из полипропилена. Во флаконе содержится поглотитель влаги силикагель (для дозировки 10 мг).

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

Срок хранения

5 лет (дозировка 10 мг)

4 года (дозировка 25 мг)

Не принимать по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед (Глаксо Вэллком Оперэйшенс), Великобритания

(Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, UK)

Тел.: 44-20-8047-5000

Элек. почта: www.gsk.com

Держатель регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK)

тел.: +44 (0)20 8380 6200

Элек. почта: www.viivhelthcare.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Товарищество с ограниченной ответственностью "ГСК Казахстан"

Казахстан, город Алматы, Медеуский район, проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 273, почтовый индекс 050059

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

Номер факса: + 7 727 258 28 90

Адреса электронной почты: EAEU.PV4customers@gsk.com (безопасность), kaz.med@gsk.com (жалобы на качество, запросы медицинской информации)