

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «08» ноября 2024 г.
№ N080997

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Тивикай®

Международное непатентованное название

Долутегравир

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного использования. Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные препараты прямого действия. Интегразы ингибиторы. Долутегравир
Код АТХ J05A J03

Показания к применению

Лечение ВИЧ-инфекции в комбинации с другими антиретровирусными препаратами у взрослых, подростков и детей в возрасте не менее 6 лет и старше и с массой тела не менее 14 кг

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 активности 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 аминотрансфераз 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. Рекомендуются 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.

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.

Вес и метаболические параметры

Во время антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела и уровня липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем заболеваний и образом жизни. В отношении липидов в некоторых случаях имеются данные об эффекте лечения, в то время как в отношении увеличения массы тела убедительных доказательств, связывающих это с каким-либо конкретным лечением, нет. Для мониторинга липидов и глюкозы в крови используются установленные рекомендации по лечению ВИЧ. Нарушения липидов следует лечить в соответствии с клиническими показаниями.

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 (P-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 P-gp.

В условиях *in vitro* долутегравир ингибировал почечный белок-транспортер органических анионов 2 (OAT2) и белок-транспортер экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (MATE-1). В условиях *in vivo* у пациентов наблюдалось снижение клиренса креатинина на 10-14% (секреторная фракция зависит от транспорта OAT2 и MATE-1). В условиях

in vivo долутегравир может повышать концентрации лекарственных препаратов в плазме крови, выведение которых зависит от OAT2 и/или MATE-1 (например, фампридин [также известный как дальфампридин], метформин)

В условиях *in vitro* долутегравир 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*. Долутегравир 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 долутегравиром 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	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_t ↓ 88%</p> <p>Этравирин ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)</p>	Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы снижал концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендованная доза долутегравира 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 долутегравира пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы (INI), принимающим этравирин без одновременного приема атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира.
Лопинавир/ритонавир + этравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% Cτ ↑ 28% Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Дарунавир/ритонавир + этравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% Cτ ↓ 36% Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется.
Эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% Cτ ↓ 75% Эфавиренз ↔ (исторические группы контроля) (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	У взрослых доза долутегравира 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	Долутегравир ↓ не изучалось, вследствие индукции	У взрослых доза долутегравира при одновременном приеме с невирапином составляет 50

	ожидается снижение воздействия, аналогичное тому, которое наблюдается с эфавирензом)	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 невирапин.
Рилпивирин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Рилпивирин ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофовир	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Тенофовир ↔	Коррекция дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 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 _τ ↑ 121% Атазанавир ↔ Ритонавир ↔	Коррекция дозы не требуется. Нельзя принимать Тивикай® в дозе более 50 мг два раза в сутки при совместном применении с атазанавиром в связи с

	(ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	недостатком соответствующих данных.
Типранавир/ритонавир (TPV+RTV)	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_τ ↓ 76%</p> <p>(индукция ферментов UGT 1A1 и CYP3A)</p>	<p>У взрослых рекомендуемая доза долутегравира 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/ (FPV+RTV)	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_τ ↓ 49%</p> <p>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)</p>	<p>Коррекция дозы не требуется при отсутствии 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>Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C₂₄ ↓ 38%</p> <p>(индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)</p>	Коррекция дозы не требуется.
Лопинавир/ритонавир	<p>Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C₂₄ ↓ 6%</p>	Коррекция дозы не требуется.
Другие противовирусные средства		

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 OAT2; 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.

<p>Оксакарбазепин Фенитоин Фенобарбитал</p>	<p>Долутегравир ↓ (не изучалось, вследствие индукции ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение, аналогичное снижению воздействия, наблюдаемому при одновременном приеме с карбамазепином)</p>	<p>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.</p>
<p><i>Антимикотики группы азолов</i></p>		
<p>Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Посаконазол Вориконазол</p>	<p>Долутегравир ↔ (не изучалось)</p>	<p>Не требуется коррекция дозы. На основании данных, полученных по другим ингибиторам CYP3A4, не ожидается заметного увеличения.</p>
<p><i>Растительные лекарственные средства</i></p>		
<p>Зверобой</p>	<p>Долутегравир ↓ (Не изучалось, вследствие индукции ферментов UGT1A1 и CYP3A ожидается снижение, аналогичное снижению воздействия, наблюдаемому при одновременном приеме с карбамазепином)</p>	<p>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 комбинации без зверобоя.</p>
<p><i>Антациды и пищевые добавки</i></p>		

Антациды, содержащие магний или алюминий	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Антациды, содержащие магний или алюминий должны приниматься отдельно от времени приема долутеграви́ра (за 6 часов до или минимум через 2 часа после применения долутеграви́ра).
Пищевые добавки кальция	Долутеграви́р ↓ 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 долутеграви́ра (за 6 часов до или минимум через 2 часа после применения долутеграви́ра).
Пищевые добавки железа	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56% (комплексное связывание с поливалентными ионами)	
Мультивитамины	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (Комплексное связывание с поливалентными ионами)	
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 6% C _τ ↑ 17%	Коррекция дозы не требуется
<i>Гипогликемические препараты</i>		
Метформин	Метформин ↑ При одновременном	Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина на

	<p>применении с долутегравиром в дозе 50 мг 1 раз в сутки: Метформин AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66%</p> <p>При одновременном применении с долутегравиром в дозе 50 мг 2 раза в сутки: Метформин AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%</p>	<p>начальном этапе и на стадии завершения одновременного приема 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_τ ↓ 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_τ ↓ 30% (индукция ферментов UGT1 A1 и CYP3A)</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>

<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) и норэргестромин (НГ)	Долутегравир ↔ ЭЭ ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% НГ ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Долутегравир не оказал действие на фармакодинамику лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона. Не требуется коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном приеме с долутегравиром.
<i>Обезболивающие препараты</i>		
Метадон	Долутегравир ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	Коррекция дозы не требуется.

Специальные предупреждения

Применение в педиатрии

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

Фертильность

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

Женщины с детородным потенциалом

Женщин с детородным потенциалом (ЖДП) следует проконсультировать о потенциальном риске дефектов нервной трубки при применении долутегравира (см. ниже), включая рассмотрение эффективных мер контрацепции. Если есть планы забеременеть, следует обсудить с пациенткой - оценить риски и преимущества продолжения приема долутегравира.

Во время беременности или лактации

В исследовании методом наблюдения за исходами родов в Ботсване было зарегистрировано небольшое увеличение числа дефектов нервной трубки; 7 случаев в 3591 родах (0,19%; 95% ДИ 0,09%, 0,40%) матери которых получали терапию содержащую долутегравир на момент зачатия, по сравнению с 21 случаями в 19361 родах (0,11%: 95% ДИ 0,07%, 0,17%) матери которых получали терапию не содержащую долутегравир на момент зачатия.

Частота встречаемости дефектов нервной трубки в общей популяции составляет 0,5-1 случай на 1000 новорожденных детей (0,05-0,1%).

Большинство дефектов нервной трубки возникают в течение первых 4 недель внутриутробного развития после зачатия (примерно через 6 недель после последней менструации). Если беременность подтверждается в первом триместре на фоне приема долутегравира, преимущества и риски продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другой режим антиретровирусной терапии следует обсудить с пациенткой, принимая во внимание гестационный возраст и критический период развития дефекта нервной трубки.

Данные, проанализированные из Антиретровирусного регистра беременности, не указывают на повышенный риск серьезных врожденных дефектов у более чем 600 женщин, принимавших долутегравиры во время беременности, но на сегодняшний день их недостаточно для устранения риска дефектов нервной трубки.

В исследованиях репродуктивной токсичности на животных не было выявлено нежелательного влияния на развитие плода, включая дефекты нервной трубки.

Имеются более 1000 результатов воздействия на втором и третьем триместрах беременности не указывающие на повышенный риск эмбриональной или неонатальной токсичности. Долутегравиры можно применять во втором и третьем триместре беременности, когда ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Долутегравиры легко проникают через плаценту. У ВИЧ-инфицированных беременных женщин медиана (диапазон) концентрации долутегравира в пуповине плода была в 1,28 (от 1,21 до 1,28) раза выше по сравнению с концентрацией в периферической плазме матери.

Недостаточно информации о влиянии долутегравира на новорожденных.

Грудное вскармливание

Долутегравиры выделяются с грудным молоком в небольших количествах. В открытом рандомизированном исследовании, в котором ВИЧ-инфицированные беременные женщины, ранее не получавшие лечения, получали схему, основанную на долутегравирах, до двух недель после родов, медиана (диапазон) отношения долутегравира в грудном молоке к материнской плазме составляла 0,033 (от 0,021 до 0,050). Недостаточно информации о влиянии долутегравира на новорожденных/младенцев.

ВИЧ-инфицированным женщинам рекомендовано ни при каких обстоятельствах не кормить грудью своих детей, во избежание передачи ВИЧ.

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

Пациентов следует проинформировать о том, что во время терапии долутегравирами 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 внутрь один раз в сутки.

Пациенты данной группы должны принимать долутегравир 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 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 долутегравир у таких пациентов должно быть принято с учетом устойчивости к ингибиторам интегразы.

Подростки в возрасте от 12 лет и старше до 18 лет и весом не менее 20 кг.

Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг один раз в сутки для пациентов, инфицированных ВИЧ-1 без резистентности к ингибиторам интегразы. В качестве альтернативы, при желании, можно принимать 25 мг два раза в сутки. Недостаточно данных для рекомендации по дозировке долутегравира у подростков с устойчивостью к ингибиторам интегразы.

Дети в возрасте от 6 лет и старше до 12 лет и весом не менее 14 кг

Рекомендуемую дозу долутегравира у пациентов, инфицированных ВИЧ-1 без резистентности к ингибиторам интегразы, определяют в зависимости от массы тела ребенка.

Таблица 2. Рекомендации по дозировке таблеток покрытых пленочной оболочкой для детей

Масса тела (кг)	Доза
От 14 до менее 20	40 мг один раз в сутки
От 20 или более	50 мг один раз в сутки

В качестве альтернативы, при желании, доза может быть разделена поровну на 2 приема: одна доза принимается утром, а другая – вечером.

Таблица 3. Альтернативные рекомендации по дозировке таблеток покрытых пленочной оболочкой для детей

Масса тела (кг)	Доза
От 14 до менее 20	20 мг два раза в сутки
От 20 или более	25 мг два раза в сутки

Недостаточно данных для рекомендации по дозировке долутегавира у детей с устойчивостью к ингибиторам интегразы.

Диспергируемые таблетки

Тивикай® выпускается в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой, для пациентов в возрасте 6 лет и старше и весом не менее 14 кг. Тивикай® также доступен в виде диспергируемых таблеток для пациентов в возрасте 4 недель и старше и весом не менее 3 кг или для пациентов, которым таблетки с пленочным покрытием не подходят. Пациенты могут переключаться между таблетками с пленочным покрытием и диспергируемыми таблетками. Однако биодоступность таблеток с пленочным покрытием и диспергируемых таблеток несопоставима, поэтому они не являются взаимозаменяемыми в соотношении миллиграмм на миллиграмм. Например, рекомендуемая доза для взрослых для таблеток с пленочным покрытием составляет 50 мг по сравнению с 30 мг для диспергируемых таблеток. Пациенты, переходящие между таблетками с пленочным покрытием и диспергируемыми таблетками, должны следовать рекомендациям по дозированию, специфичным для данной лекарственной формы.

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).

Чтобы снизить риск удушья, пациенты не должны проглатывать более одной таблетки за раз, и, по возможности, дети с массой тела от 14 до менее 20 кг должны предпочтительно принимать форму диспергируемых таблеток.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

В настоящее время существует ограниченный опыт передозировки долутегавира.

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 долутегавира. 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 аспартатаминотрансферазы (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, повышение билирубина

Описание отдельных нежелательных реакций

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели приема долутегравира 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 долутегравиrom 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 (КАРТ) 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.

Метаболические параметры

Масса тела и уровни липидов и глюкозы в крови могут увеличиваться во время антиретровирусной терапии.

Детская популяция

Основываясь на имеющихся данных продолжающихся исследований P1093 (ING112578) и ODYSSEY (201296) у 172 младенцев, детей и подростков (в возрасте от 4 недель и старше, до 18 лет и весом не менее 3 кг), которые получали рекомендуемые дозы таблеток, покрытых пленочной оболочкой, или диспергируемых таблеток один раз в сутки, не было дополнительных типов нежелательных 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» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка 50 мг содержит

активное вещество – натрия долутегавира 52,6 мг (в пересчете на долутегавир 50 мг)

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

пленочная оболочка: опадрай® II желтый 85F92461 (спирт поливиниловый, частично гидролизованный, титана диоксид (E171), макрогол, тальк, железа оксид желтый (E172).

Тивикай содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть практически не содержит натрия.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

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

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.

Срок хранения

5 лет

Не применять 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

Delpharm Poznan Spolka Akcyjna,

ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznan
Poland
тел.: +48 61 860 12 00
элек. почта: www.delpharm.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.viivhealthcare.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

ТОО «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group