

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «01» ноября 2024 г.
№ N080754

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Тивикай

Международное непатентованное название

Долутегравир

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки диспергируемые, 5 мг

Фармакотерапевтическая группа

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

Показания к применению

Препарат Тивикай, в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными препаратами, показан для лечения взрослых, подростков и детей в возрасте от 4 недель и старше, и массой тела не менее 3 кг, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу, входящему в состав препарата или к любому из вспомогательных веществ
- одновременное применение с лекарственными средствами, обладающими узкими терапевтическими окнами, которые являются субстратами органического переносчика катионов 2 (ОСТ2), включая, но не ограничиваясь, 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 долутегравир 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 аминотрансфераз и билирубина. Задержка в отмене приема долутегравира или другого подозреваемого активного вещества, 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 (например, 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 ко-инфекцией 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 ко-инфекцией гепатитом В и/или С. С осторожностью следует начинать лечение долутегравиром у пациентов с ко-инфекцией 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, и они все еще могут быть подвержены оппортунистическим инфекциям и другим осложнениям 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.

Масса тела и параметры метаболизма

Во время проведения антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела пациента, а также уровня липидов и глюкозы в крови. Такие изменения могут быть частично связаны с контролем над болезнью и образом жизни пациента. Что касается уровня липидов, то в некоторых случаях существуют доказательства лечебного эффекта, тогда как в отношении увеличения массы тела нет убедительных доказательств, связывающих набор веса с каким-либо конкретным видом терапии. Для мониторинга липидов и глюкозы в крови следует руководствоваться установленным протоколом лечения ВИЧ. Нарушения со стороны липидов следует лечить в соответствии с клинической практикой.

Ламивудин и долутегравир

Схема приема двух препаратов – долутегравир таблетки покрытые пленочной оболочкой 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 инфекции ВИЧ-1, при отсутствии подтвержденной или подозреваемой резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы или к ламивудину.

Вспомогательные вещества

Препарат Тивикай содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в разовой дозе, то есть считается препаратом, свободным от натрия.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Действие других лекарственных препаратов на фармакокинетику долутегравира

Следует избегать всех факторов, снижающих воздействие долутегравира, при наличии резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы. Долутегравир выводится, в основном, через метаболизм уридиндифосфат глюкоуронозилтрансферазы (UGT) 1A1. 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 (см. таблицу 1). При одновременном приеме долутегравира и других лекарственных препаратов, ингибирующих указанные ферменты возможно увеличение концентрации долутегравира в плазме крови (см. таблицу).

Некоторые противокислотные препараты уменьшают степень всасывания долутегравира (см. таблицу 1).

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 (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 или МАТЕ-1 (например, фампридин [также известный как далфампридин], метформин) (см. таблицу).

В условиях *in vitro* долутегравир ингибировал поглощение почками транспортеров органических анионов (ОАТ1) и ОАТ3. На основании отсутствия влияния *in vivo* на фармакокинетику ОАТ субстрата тенофовира, можно сделать вывод, что ингибирование ОАТ1 *in vivo* маловероятно. Ингибирование ОАТ3 не изучалось в условиях *in vivo*. Долутегравир может повысить концентрации в плазме крови лекарственных препаратов, выведение которых зависит от ОАТ3.

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

Таблица взаимодействия

В таблице 1 перечислены взаимодействия между долутегравиром и другими одновременно принимаемыми лекарственными препаратами (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	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _t ↓ 88% Этравирин ↔ (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы снижал концентрацию долутегравира в плазме крови. При одновременном применении этравирин без усиленных ингибиторов протеазы, дозу долутегравира,

		<p>рекомендуемую взрослым пациентам следует принимать два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу, рассчитанную на основе показателя массы тела, два раза в сутки.</p> <p>Не рекомендуется прием долутегравира пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы (INI), принимающим этраvirин без одновременного приема атазанавира/ритонавира, дарунавира/ритонавира или лопинавира/ритонавира (см. далее в таблице).</p>
Лопинавир / ритонавир + этраvirин	<p>Долутеграvir ↔ AUC ↑ 11% C_{max} ↑ 7% C_t ↑ 28%</p> <p>Лопинавир ↔ Ритонавир ↔</p>	Коррекция дозы не требуется.
Дарунавир / ритонавир + этраvirин	<p>Долутеграvir ↓ AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_t ↓ 36%</p> <p>Дарунавир ↔ Ритонавир ↔</p>	Коррекция дозы не требуется.
Эфавиренз	<p>Долутеграvir ↓ AUC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_t ↓ 75%</p> <p>Эфавиренз ↔ (исторические группы контроля) (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)</p>	<p>При одновременном применении с эфавирензом, дозу долутегравира, рекомендуемую взрослым пациентам следует принимать два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу, рассчитанную на основе показателя массы тела, два</p>

		<p>раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не содержат эфавиренз.</p>
Невиррапин	<p>Долутегравир ↓ (Не изучалось, вследствие индукции ожидается снижение воздействия, аналогичное тому, которое наблюдается с эфавирензом)</p>	<p>При одновременном применении с неврирапином, дозу долутегравира, рекомендуемую взрослым пациентам следует принимать два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу, рассчитанную на основе показателя массы тела, два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя неврирапин</p>
Рилпивирин	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C_{max} ↑ 13% C_t ↑ 22% Рилпивирин ↔</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)</i>		
Тенофовир	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C_{max} ↓ 3% C_t ↓ 8% Тенофовир ↔</p>	<p>Коррекция дозы не требуется.</p>
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир	<p>Долутегравир ↑ AUC ↑ 91% C_{max} ↑ 50% C_t ↑ 180% Атазанавир ↔</p>	<p>Коррекция дозы не требуется. Нельзя принимать Тивикай в дозе более 30 мг два раза в сутки при одновременном</p>

	(исторические группы контроля) (ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	применении с атазанавиром в связи с недостатком соответствующих данных.
Атазанавир/ ритонавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (ингибирование ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется. Нельзя принимать Тивикай в дозе более 30 мг два раза в сутки при одновременном применении с атазанавиром в связи с недостатком соответствующих данных.
Типранавир/ ритонавир (ТПВ+РТВ)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t ↓ 76% (индукция ферментов UGT 1A1 и CYP3A)	При одновременном применении с типранавиром/ ритонавиром, дозу долутегравира, рекомендуемую взрослым пациентам следует принимать два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу, рассчитанную на основе показателя массы тела, два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы не следует принимать данную комбинацию препаратов. (см. раздел 4.4)
Фосампренавир + ритонавир/ (ФПВ+РТВ)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	При отсутствии резистентности к классу интегразы, коррекция дозы не требуется. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не

		содержат фосампренавир/ритонавир.
Дарунавир/ ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38% (индукция ферментов UGT1A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
Лопинавир/ ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C _{max} ↔ 0% C ₂₄ ↓ 6%	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 ↑	Одновременное применение с долутегравиром может вызвать судороги вследствие повышения концентрации фампридина в плазме крови посредством ингибирования переносчика OCT2; одновременное применение не изучалось. Одновременное применение фампридина с долутегравиром противопоказано.
<i>Противосудорожные препараты</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓	При одновременном

	<p>AUC ↓ 49% C_{max} ↓ 33% C_t ↓ 73%</p>	<p>применении с карбамазепином, дозу долутегравира, рекомендуемую взрослым пациентам следует принимать два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу, рассчитанную на основе показателя массы тела, два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы, по возможности, следует применять препараты альтернативные карбамазепину.</p>
<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>При одновременном применении с данными индукторами метаболизма, дозу долутегравира, рекомендуемую взрослым пациентам следует принимать два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу, рассчитанную на основе показателя массы тела два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы, 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>Коррекция дозы не требуется. На основании данных, полученных по другим ингибиторам CYP3A4, не ожидается</p>

		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 карбамазепином)	При одновременном применении с зверобоем, дозу долутегравира, рекомендуемую взрослым пациентам следует принимать два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу, рассчитанную на основе показателя массы тела два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы, по возможности, следует использовать альтернативные 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 следует принимать отдельно от времени приема долутегравира (за 6 часов до или минимум через 2 часа после применения долутегравира).
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 следует принимать отдельно от времени приема долутегравира (за 6 часов до или минимум через 2 часа после применения долутегравира).
Пищевые добавки железа	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 57% C ₂₄ ↓ 56%	

	(комплексное связывание поливалентными ионами) с	
Мультивитамины	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% C _{max} ↓ 35% C ₂₄ ↓ 32% (комплексное связывание поливалентными ионами) с	
<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 один раз в сутки: Метформин AUC ↑ 79% C _{max} ↑ 66% При одновременном применении с долутегравиром в дозе 50 мг два раза в сутки: Метформин AUC ↑ 145% C _{max} ↑ 111%	Следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина на начальном этапе и на стадии завершения одновременного применения долутегравира с метформином для поддержания гликемического контроля. У пациентов с нарушением функции почек умеренной степени следует рассмотреть возможность коррекции дозы метформина при одновременном приеме с долутегравиром вследствие повышенного риска развития лактатацидоза у пациентов с нарушением функции почек умеренной степени, в связи с увеличением концентрации метформина.
<i>Антимикобактериальные препараты</i>		

Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (индукция ферментов UGT1 A1 и CYP3A)	При одновременном применении с рифампицином, при отсутствии резистентности к классу интегразы, дозу долутегравира, рекомендуемую взрослым пациентам следует принимать два раза в сутки. Пациентам детского возраста необходимо принимать суточную дозу, рассчитанную на основе показателя массы тела, два раза в сутки. Пациентам с резистентностью к ингибиторам интегразы не следует принимать данную комбинацию препаратов.
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (индукция ферментов UGT1 A1 и CYP3A)	Коррекция дозы не требуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) и норэргестромин (НГ)	Долутегравир ↔ ЭЭ ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% НГ ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Долутегравир не оказывал действие на фармакодинамику лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и прогестерона. Не требуется коррекция дозы пероральных контрацептивов при одновременном приеме с долутегравиром.
<i>Анальгетики</i>		
Метадон	Долутегравир ↔ Метадон ↔	Коррекция дозы не требуется.

	AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _t ↓ 1%	
--	--	--

Дети

Исследования взаимодействия проводились только с участием взрослых пациентов.

Специальные предупреждения

Препарат Тивикай содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в разовой дозе, то есть считается препаратом, свободным от натрия.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность долутегравира у детей в возрасте младше 4 недель или массой тела менее 3 кг не установлены. Недостаточно данных для рекомендации дозы долутегравира детям и подросткам с устойчивостью к ингибиторам интегразы.

Женщины с детородным потенциалом

Женщин с детородным потенциалом (ЖДП) следует проконсультировать о потенциальном риске развития дефектов нервной трубки плода при приеме долутегравира (см. ниже), включая рассмотрение эффективных мер контрацепции.

Если женщина планирует беременность, следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения лечения долутегравиrom.

Во время беременности или лактации

По данным наблюдений исходов родов в Ботсване, зарегистрировано небольшое увеличение частоты дефектов нервной трубки;

Большинство дефектов нервной трубки развиваются в течение первых 4 недель эмбрионального развития после зачатия (примерно через 6 недель после последней менструации). При подтверждении беременности в первом триместре во время приема долутегравира, следует обсудить с пациенткой пользу и риски продолжения приема долутегравира по сравнению с переходом на другую схему антиретровирусной терапии, принимая во внимание возраст плода и критический период для развития дефекта нервной трубки.

Анализ данных, полученных из Регистра антиретровирусных препаратов у беременных, не указывает на наличие повышенного риска развития серьезных врожденных дефектов у более чем 600 женщин, принимавших долутегравир во время беременности, но в настоящее время таких данных недостаточно для устранения риска развития дефектов нервной трубки.

Имеются более 1000 исходов беременности после применения долутегравира на втором и третьем триместрах беременности, не подтверждающие существование повышенного риска для эмбрионального или неонатального развития. Допускается применение долутегравира во втором и третьем триместрах беременности, если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода.

Долутегравир в небольших количествах выделяется с грудным молоком. Недостаточно информации о влиянии долутегравира на новорожденных или детей грудного возраста.

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 долутегравиром 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

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

Режим дозирования

Взрослые

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

Рекомендуемая доза долутегравира составляет 30 мг (шесть таблеток диспергируемых по 5 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 30 мг (шесть таблеток диспергируемых по 5 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 и дети в возрасте от 4 недель и старше с массой тела не менее 3 кг

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к препаратам класса ингибиторов интегразы.

Рекомендуемую дозу долутегравира определяют в зависимости от массы тела и возраста пациента (см. таблицу 2).

Таблица 2. Рекомендации по дозировке диспергируемых таблеток для детей

Масса тела (кг)	Доза
От 3 до менее 6	5 мг один раз в сутки
От 6 до менее 10	
< 6 месяцев	10 мг один раз в сутки
≥ 6 месяцев	15 мг один раз в сутки
От 10 до менее 14	20 мг один раз в сутки
От 14 до менее 20	25 мг один раз в сутки
От 20 и более	30 мг один раз в сутки

В качестве альтернативы, при желании, дозу можно разделить поровну на 2 приема: одну часть дозы принимают утром, а другую – вечером (см. таблицу 3).

Таблица 3. Альтернативные рекомендации по дозировке диспергируемых таблеток для детей

Масса тела (кг)	Доза
От 3 до менее 6	--
От 6 до менее 10	
< 6 месяцев	5 мг два раза в сутки
≥ 6 месяцев	10 мг два раза в сутки
От 10 до менее 14	10 мг два раза в сутки
От 14 до менее 20	15 мг два раза в сутки
От 20 и более	15 мг два раза в сутки

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к препаратам класса ингибиторов интегразы.

Недостаточно данных для рекомендации по дозировке долутегравира у подростков и детей с устойчивостью к ингибиторам интегразы.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Существует ограниченное количество данных по применению долутегравира у пациентов в возрасте от 65 лет и старше. Отсутствуют доказательства того, что пожилым пациентам требуется коррекция дозы по сравнению с более молодыми взрослыми пациентами.

Пациенты с почечной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени (с клиренсом креатинина (КК) <30 мл/мин, не находящихся на диализе). Отсутствуют данные для пациентов,

получающих лечение диализом, хотя в данной группе не ожидаются изменения в фармакокинетике.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Не требуется коррекция дозы для пациентов с нарушением функции печени легкой или средней степени (классы А или В по шкале Чайльд-Пью). Отсутствуют данные по пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайльд-Пью), поэтому такие пациенты должны с осторожностью применять долутегравир.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Препарат Тивикай в виде таблеток диспергируемых предназначен для пациентов в возрасте от 4 недель и старше, и массой тела не менее 3 кг, или пациентов, которым не подходят таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Препарат Тивикай в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой предназначен для пациентов в возрасте от 6 лет и старше, и массой тела не менее 14 кг. Пациенты могут переключаться между приемом таблеток диспергируемых и таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Однако, биодоступность таблеток диспергируемых и таблеток, покрытых пленочной оболочкой несопоставима, поэтому они не являются взаимозаменяемыми в соотношении миллиграмм на миллиграмм. Например, для взрослых рекомендуемая доза таблеток диспергируемых составляет 30 мг, а таблеток, покрытых пленочной оболочкой – 50 мг. Пациенты, переходящие с приема таблеток диспергируемых на применение таблеток, покрытых пленочной оболочкой, должны следовать рекомендациям по дозировке, специфичным для каждого препарата.

Метод и путь введения

Препарат принимают внутрь.

Частота применения с указанием времени приема

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). Таблетки диспергируемые можно растворить в питьевой воде или проглатывать целиком с питьевой водой.

При растворении, необходимое количество воды будет зависеть от количества прописанных таблеток. Перед проглатыванием таблетку следует полностью растворить. Однако, таблетки нельзя жевать, разрезать или измельчать. Дозу препарата необходимо принять в течение 30 минут после ее приготовления. Если прошло более 30 минут, приготовленную дозу следует утилизировать и приготовить новую дозу. Подробные инструкции по растворению таблетки приведены в листовке-вкладыше (см. Поэтапные инструкции по применению).

При проглатывании целых таблеток, пациенты не должны принимать более одной таблетки за раз, чтобы снизить риск удушья вследствие возможности подавиться препаратом.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Полностью и внимательно прочтите данную инструкцию перед началом приема.

Следуйте инструкциям, используя чистую питьевую воду для приготовления и введения дозы младенцу или ребенку, который не может проглотить таблетки.

Важная информация

Всегда давайте данное лекарственное вещество согласно рекомендациям лечащего врача. Если у Вас есть сомнения, проконсультируйтесь со своим лечащим врачом.

Не разжевывайте, не делите и не измельчайте таблетки.

Если вы забыли принять очередную дозу в обычное время, примите ее как можно раньше. Если следующую дозу необходимо принять меньше, чем через 4 часа, пропустите пропущенную дозу и примите следующую в нужное время. Затем продолжайте лечение, как обычно. Не принимайте двойную дозу и больше, чем предписано Вашим врачом.

В случае передозировки, немедленно обратитесь за неотложной медицинской помощью.

Если Ваш ребенок может и предпочитает проглатывать таблетки, можете пропустить следующие шаги.

Упаковка содержит (см. рис.№1):

- Флакон, содержащий 60 таблеток.
- Комплект для дозирования:
 - Мерный стакан: используйте его, чтобы приготовить и дать лекарственное вещество детям.
 - Шприц: используйте его, чтобы дать лекарственное вещество младенцам.

Также Вам понадобятся:

- Чистая питьевая вода.

Рис. №1



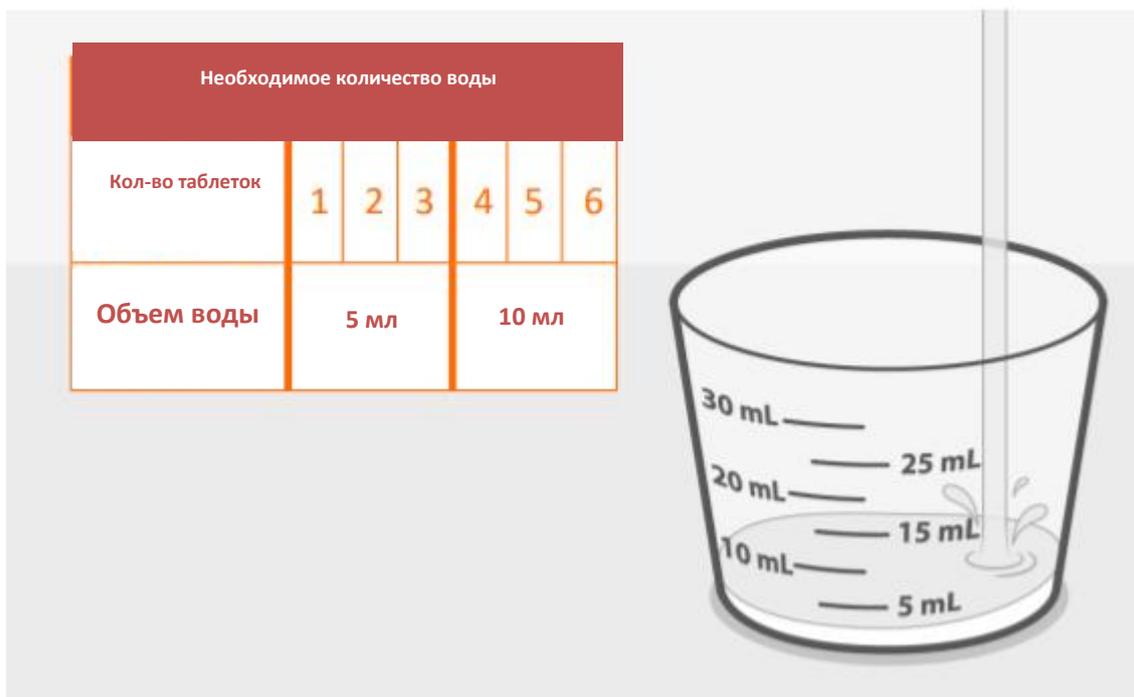
Подготовка

1. Налейте воду

- Налейте в мерный стакан чистую питьевую воду.
В приведенном ниже руководстве по необходимому количеству воды указан объем воды, необходимый для предписанной дозы.

Используйте только питьевую воду.

Не используйте другие напитки или пищу для приготовления дозы.



2. Приготовьте лекарственное вещество.



- Добавьте в воду предписанное количество таблеток.
- Взболтайте стакан в течение 1-2 минут, чтобы таблетка (таблетки) растворилась. Вода станет мутной. Будьте осторожны, чтобы не пролить лекарственное вещество.
- Убедитесь, что лекарственное вещество готово. Если есть не растворившиеся частички таблетки, взбалтывайте стакан до тех пор, пока они не растворятся.
- Если Вы **пролили** лекарственное вещество, очистите место пролива.
- **Вылейте** оставшееся приготовленное лекарственное вещество и

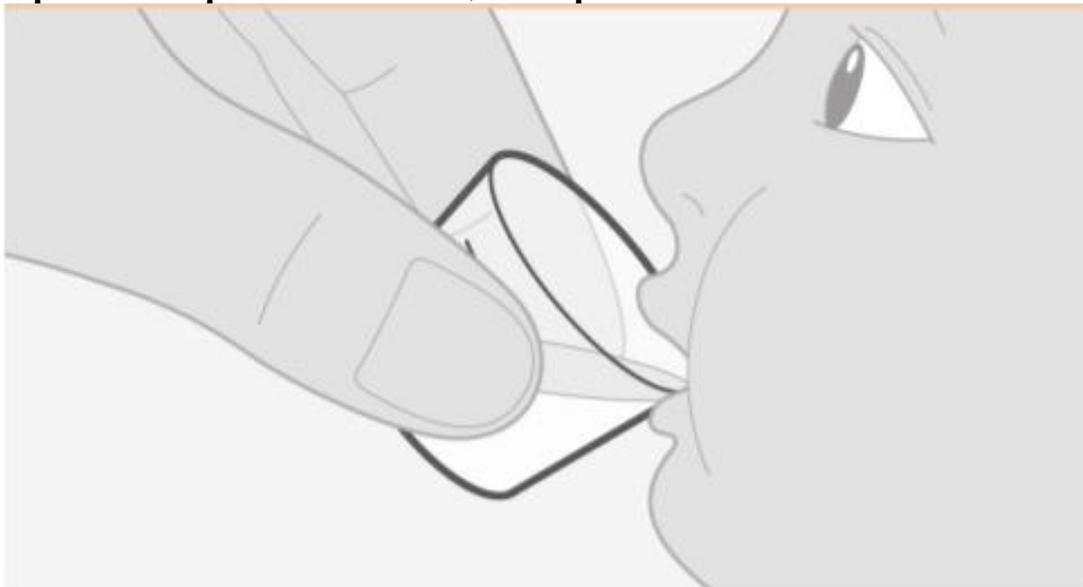
сделайте новую дозу.

Вы должны принять дозу лекарственного вещества в течение 30 минут после приготовления. Если прошло более 30 минут, вылейте приготовленное лекарственное вещество и приготовьте новое.

Прием лекарственного вещества

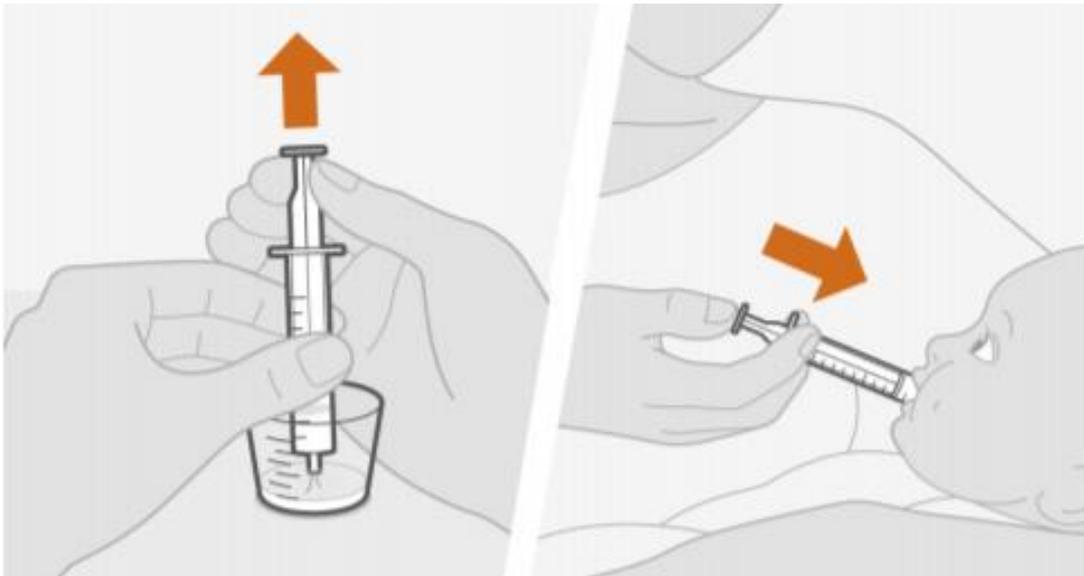
3. Примите лекарственное вещество

Прием лекарственного вещества ребенком



- Убедитесь, что ребенок стоит прямо. Дайте ребенку выпить приготовленное лекарственное вещество.
- Добавьте в стакан еще 5 мл питьевой воды, перемешайте и дайте выпить ребенку.
- Повторите процедуру, если в стакане осталось лекарственное вещество, чтобы ребенок получил полную дозу.

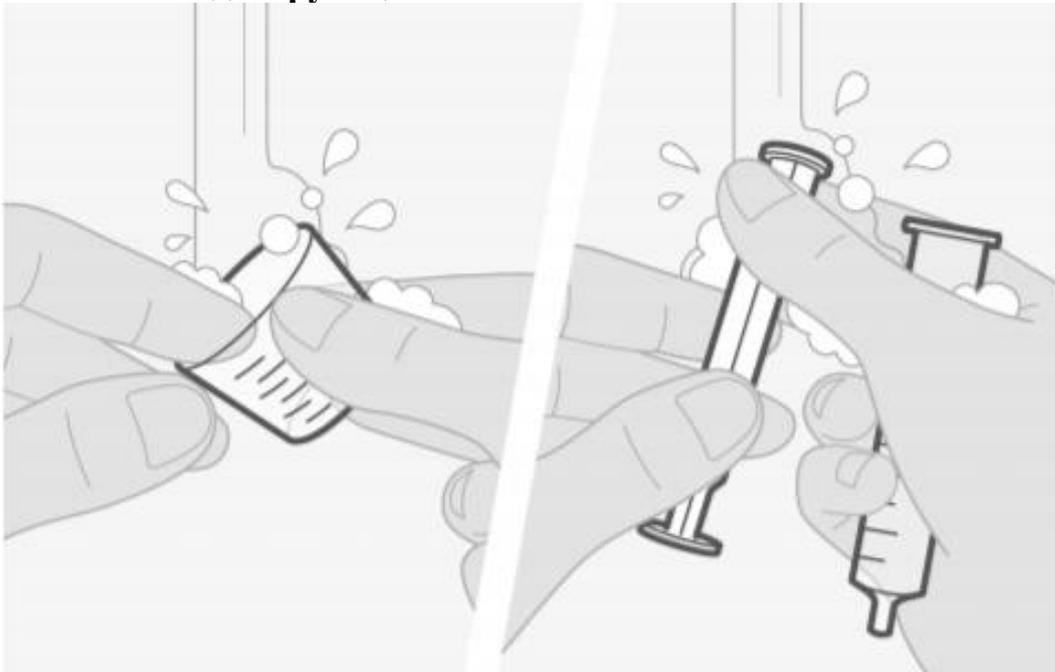
Прием лекарственного вещества младенцем



- Поместите кончик шприца в приготовленное лекарственное вещество и наберите его в шприц, потянув поршень вверх.
- Приложите кончик шприца к внутренней стороне щеки младенца. Осторожно нажмите на поршень, чтобы медленно ввести дозу.
- Добавьте в стакан еще 5 мл питьевой воды и перемешайте. Наберите в шприц оставшееся лекарственное вещество и дайте его младенцу.
- Повторите процедуру, если в стакане осталось лекарственное вещество, чтобы младенец получил полную дозу. Подождите, пока он не проглотит лекарственное вещество.

Очистка

4. Очистите дозирующие части.



- Промойте стакан под проточной водой.
- Вытяните поршень из шприца и промойте отдельные части шприца водой. Перед повторной сборкой и хранением дайте деталям полностью высохнуть.

- Все использованные части необходимо очистить перед приготовлением следующей дозы.

Длительность лечения

Принимайте Тивикай в течение такого времени, сколько рекомендует Ваш врач.

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 добровольцев) не указывает на наличие 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

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.

Указание на наличие риска симптомов отмены

Не переставайте принимать Тивикай без консультации лечащего врача.

Не прекращайте прием до получения соответствующих указаний врача.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу

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
- повышение уровней активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и / или аспартатаминотрансферазы (АСТ)
- сыпь, зуд
- утомляемость
- повышение уровня креатининфосфокиназы (СРК)

Нечасто

- гиперчувствительность
- синдром восстановления иммунитета**
- суицидальные мысли*, попытка суицида** особенно у пациентов с депрессией или психическим заболеванием в анамнезе
- гепатит
- артралгия
- миалгия

Редко

- острая печеночная недостаточность, повышенный уровень билирубина***

** см. ниже «Описание отдельных нежелательных реакций».

*** в комбинации с повышенным уровнем трансаминаз.

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 при применении различных режимов фоновой терапии. Данное изменение не считают клинически значимым, поскольку оно не отражает изменение скорости клубочковой фильтрации.

Сопутствующая инфекция в виде гепатита В или С

Профиль безопасности у пациентов с ко-инфекцией 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 ко-инфекцией гепатита В и/или С во всех группах, получающих терапию. В начале терапии долутегавиром у некоторых пациентов с ко-инфекцией 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 реактивации иммунитета

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции. Сообщалось о также об аутоиммунных нарушениях (например, болезнь Грейвса и аутоиммунный гепатит); однако, сообщаемое время их начала варьируется в достаточно широком диапазоне, и такие явления могут встречаться спустя много месяцев после начала лечения.

Параметры метаболизма

Во время проведения антиретровирусной терапии может наблюдаться увеличение массы тела пациента, а также уровня липидов и глюкозы в крови.

Дети

На основании имеющихся данных, полученных в продолжающихся исследованиях P1093 (ING112578) и ODYSSEY (201296) с участием 172 детей и подростков (в возрасте от 4 недель и до 18 лет, массой тела не менее 3 кг), которые принимали рекомендуемые дозы таблеток, диспергируемых или таблеток, покрытых пленочной оболочкой один раз в сутки, не установлено дополнительных типов нежелательных реакций, кроме тех, которые наблюдались у взрослых пациентов.

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 содержит

активное вещество - долутегравир натрия, 5.26 мг (эквивалентно долутегравиру 5 мг),

вспомогательные вещества –

Вещества, содержащиеся внутри гранулы

Маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, повидон K29/32, натрия крахмала гликолят (тип А), вода очищенная¹

Вещества, содержащиеся вне гранулы

Целлюлоза микрокристаллическая силицированная, кросповидон (тип В),

кальция сульфата дигидрат, сукралоза, ароматизатор клубничных сливок Permaseal PHS-132963, натрия стеарилфумарат.

Пленочная оболочка

Aquarius™ BP18237 белый² или Opadry® OY-S-28876 белый², вода очищенная¹

¹Испаряется в процессе производства

²Используют в виде 12 % (м/м) суспензии пленочной оболочки в воде очищенной с целевым увеличением массы на 3.0 % (в диапазоне 2.0 – 4.0 %) от массы ядра таблетки. Доступные коммерческие пленочные оболочки Aquarius™ BP18237 белый и Opadry® OY-S-28876 белый имеют одинаковый качественный и количественный состав, поэтому допускается использовать любую из указанных пленочных оболочек.

Состав пленочной оболочки на таблетку, в миллиграммах:

Гипромеллоза (E464)
Полиэтиленгликоль/макрогол (E1521)
Титана диоксид (E171)

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки белого цвета, с гравировкой «SV H7S» на одной стороне и «5» на другой стороне таблетки.

Форма выпуска и упаковка

По 60 таблеток помещают во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупороенный полиэтиленовой термозапечатаваемой пленкой и навинчивающейся полипропиленовой крышкой с защитой от детей.

В каждый флакон помещают контейнер с 2 г влагопоглотителя.

1 флакон в комплекте с мерным стаканчиком, мерным шприцем и инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

4 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

В оригинальной упаковке для защиты от влаги, при температуре не выше 25 °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, Уэр, Hertfordshire SG12 0DJ, UK)

Тел.: 44-20-8047-5000

Электронная почта: www.gsk.com

Держатель регистрационного удостоверения

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания
(980 Great West Road, Брентфорд, Middlesex, TW8 9GS, UK)
тел.: +44 (0)20 8380 6200

Электронная 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