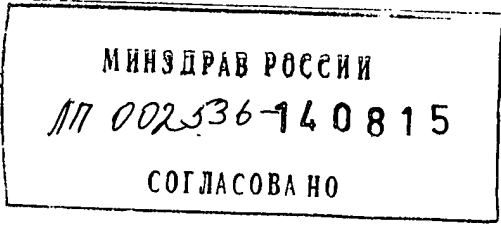


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТИВИКАЙ® / TIVICAY®



Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Тивикай® / Tivicaу®.

Международное непатентованное наименование: долутегравир / dolutegravir.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

<i>Компонент</i>	Количество (мг)
Ядро таблетки	
<i>Действующее вещество</i>	
Долутегравир натрия (в пересчете на долутегравир)	52,6 (50,0)
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Маннитол	145,4
Целлюлоза микрокристаллическая	60,0
Повидон-К29/32	15,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	21,0
Натрия стеарилфумарат	6,0
Масса ядра таблетки	300,0
<i>Пленочная оболочка</i>	
Опадрай II желтый	9,0
Номинальная масса таблетки	309,0

Состав Опадрая II желтого

Наименование компонентов	Количество (% вес / вес)
Поливиниловый спирт гидролизованный	40,00
Титана диоксид	23,45
Макрогол / полиэтиленгликоль	20,20
Тальк	14,80
Краситель железа оксид желтый	1,55

ОПИСАНИЕ

Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета с выгравированной надписью «SV 572» с одной стороны и «50» — с другой стороны.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противовирусное (ВИЧ) средство.

Код АТХ: J05AX12.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса цепей во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ. При проведении биохимического анализа переноса цепи с использованием очищенной интегразы ВИЧ-1 и предварительно обработанного субстрата ДНК были получены значения IC_{50} (концентрация, ингибирующая репликацию на 50%), составляющие 2,7 нМ и 12,6 нМ. *In vitro* долутегравир медленно диссоциирует от активного центра комплекса ДНК-интегразы дикого типа ($t_{1/2}$ 71 час).

Фармакодинамические эффекты

В рандомизированном исследовании с целью определения оптимальной дозы у инфицированных ВИЧ-1 пациентов, которые получали монотерапию долутегравиrom (ING111521), отмечалось быстрое и дозозависимое противовирусное действие, со средним снижением РНК ВИЧ-1 на 11 день по сравнению с исходным уровнем, составляющим 1,5, 2,0 и 2,5 \log_{10} для 2 мг, 10 мг и 50 мг долутегравира при приеме 1 раз в сутки, соответственно. Данный противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 дней с момента приема последней дозы в группе пациентов, принимавших 50 мг долутегравира.

Противовирусная активность в клеточной культуре

В мононуклеарных клетках периферической крови (МКПК), инфицированных штаммом BaL ВИЧ-1 либо штаммом NL432 ВИЧ-1, для долутегравира были получены IC_{50} 0,51 нМ и 0,53 нМ, соответственно. В клетках МТ-4, инфицированных штаммом ИПВ ВИЧ-1 и инкубированных с долутегравиrom в течение 4 или 5 дней, были получены IC_{50} 0,71 и 2,1 нМ.

В анализе чувствительности вирусной интегразы с использованием участка кодирования интегразы из 13 клинически различающихся изолятов субтипа В, долутегравир продемонстрировал противовирусную активность, сходную с активностью в отношении

лабораторных штаммов, со средней IC_{50} 0,52 нМ. В анализе МКПК панели, состоящей из 24 клинических изолятов ВИЧ-1 [группа М (субтипы А, В, С, D, E, F и G) и группа O], а также 3 клинических изолятов ВИЧ-2 среднее геометрическое IC_{50} составило 0,20 нМ, а значения IC_{50} варьировались от 0,02 до 2,14 нМ для ВИЧ-1, в то время как для изолятов ВИЧ-2 среднее геометрическое IC_{50} составило 0,18 нМ, а значения IC_{50} варьировались от 0,09 до 0,61 нМ.

Противовирусная активность в сочетании с другими противовирусными препаратами

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

Влияние сыворотки крови и белков сыворотки крови человека

Исследования *in vitro* подтвердили 75-кратное изменение (КИ) IC_{50} долутегравира в присутствии 100 % сыворотки крови человека (методом экстраполяции), а IC_{90} , скорректированная с учетом связывания белками (РА- IC_{90}), в МКПК составила 64 нг/мл. Минимальная концентрация долутегравира после применения разовой дозы 50 мг у пациентов, ранее не принимавших ингибиторы интегразы (ИНИ), составила 1,20 мкг/мл, в 19 раз превышая установленную РА- IC_{90} .

Устойчивость *in vitro*

Изоляты дикого типа ВИЧ-1: в течение 112-дневного пассажа штамма ППВ не выявлялись вирусы с высокой устойчивостью к долутегравиру, максимальное 4,1-кратное изменение наблюдалось у полученных при пассажах групп устойчивых вирусов с заменами S153Y и S153F в консервативных позициях гена интегразы. Пассаж штамма NL432 дикого типа ВИЧ-1 в присутствии долутегравира приводил к селекции замены E92Q (пересеваемая группа вируса с КИ = 3,1) и G193E (пересеваемая группа вируса с КИ = 3,2) на 56 день. Дополнительный пассаж субтипов В, С и А/Г дикого типа вируса в присутствии долутегравира приводил к селекции R263K, G118R и S153T.

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

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

Штаммы ВИЧ-1, устойчивые к ИнИ: 60 мутантных изолятов ВИЧ-1, устойчивых к ИнИ (28 с одной заменой и 32 с 2 или более заменами), были получены из вируса дикого типа NL432 путем сайт-направленного мутагенеза. Долутеграви́р продемонстрировал противовирусную активность (чувствительность) против ВИЧ с КИ < 5 в отношении 27 из 28 мутантных вирусов, устойчивых к ИнИ с одной заменой, в том числе T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R и N155H, в то время как для ралтеграви́ра и элвитеграви́ра активность проявилась в отношении 17/28 и 11/21 тестируемых мутантных вирусов с КИ < 5, соответственно. Кроме того, из 32 мутантных вирусов, устойчивых к ИнИ с 2 или более заменами, 23 из 32 продемонстрировали КИ < 5 для долутеграви́ра по сравнению с КИ < 5 для 4 из 32 для ралтеграви́ра и КИ < 5 для 2 из 25 тестируемых вирусов для элвитеграви́ра.

Штаммы ВИЧ-2, устойчивые к ИнИ: вирусы были получены путем сайт-направленного мутагенеза изолятов ВИЧ-2, выделенных у инфицированных ВИЧ-2 пациентов, которые получали ралтеграви́р и у которых отмечалась вирусологическая неэффективность лечения. В целом, КИ у ВИЧ-2 были схожи с КИ ВИЧ-1, которые наблюдались при аналогичном наборе мутаций. КИ долутеграви́ра составило < 5 против 4 вирусов ВИЧ-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G и E92Q/T97A/N155H/S163D); для E92Q/N155H КИ долутеграви́ра составило 8,5, а для G140S/Q148R КИ долутеграви́ра составило 17. Долутеграви́р, ралтеграви́р и элвитеграви́р проявили одинаковую активность против ВИЧ-2 с сайт-направленной мутацией с S163D, как и в отношении дикого типа, а для остальных мутантных вирусов ВИЧ-2 диапазоны КИ ралтеграви́ра составили 6,4–420, а диапазоны КИ элвитеграви́ра составили 22–640.

Клинические изоляты у пациентов с вирусологической неэффективностью лечения ралтеграви́ром: 30 клинических изолятов с генотипической и фенотипической устойчивостью к ралтеграви́ру (медиана КИ > 81) исследовали на чувствительность к долутеграви́ру (медиана КИ 1,5) путем анализа с помощью Monogram Biosciences PhenoSense. Медиана КИ долутеграви́ра для изолятов с заменами в позициях G140S + Q148H составила 3,75; G140S + Q148R — 13,3; T97A + Y143R — 1,05 и N155H — 1,37.

705 устойчивых к ралтеграви́ру изолятов, полученных у пациентов, получавших ралтеграви́р, были проанализированы на чувствительность к долутеграви́ру путем анализа с помощью Monogram Biosciences PhenoSense. Долутеграви́р проявил КИ < 10 в отношении 93,9 % из 705 клинических изолятов при этом у 16 (9 %) из 184 изолятов с

заменой Q148 + 1 с резистентностью к ИнИ и 25 (27 %) из 92 клинических изолятов с заменой Q148 + ≥ 2 с резистентностью к ИнИ наблюдалось более чем 10-кратное изменение.

Устойчивость *in vivo*: пациенты, не принимавшие ИнИ

Не отмечалось мутаций резистентности к ИнИ или связанной с лечением устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) основы терапии у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали 50 мг долутегравира 1 раз в сутки (исследования SPRING-1, SPRING-2, SINGLE и FLAMINGO). В исследовании SAILING у пациентов, получавших долутегравир и ранее не получавших ИнИ (n = 354 в группе долутегравира), связанные с лечением замены в интегразе наблюдались на 48 неделе у 4 из 17 пациентов с вирусологической неэффективностью, получающих долутегравир. У 2 из 4 пациентов наблюдалась уникальная замена R263K в гене интегразы с максимальным КИ 1,93, у 1 пациента наблюдалась полиморфная замена V151V/I интегразы с максимальной FC 0,92, и у 1 пациента были уже изначально мутации интегразы и, как предполагается, он ранее получал ИнИ или был инфицирован устойчивым к ИнИ вирусом.

Устойчивость *in vivo*: пациенты с устойчивостью к ИнИ

В исследовании VIKING-3 изучали долутегравир (плюс оптимизированная базовая терапия) у пациентов с имеющейся устойчивостью к ИнИ. До 24 недели у 36 из 183 пациентов отмечалась установленная протоколом вирусологическая неэффективность (PDVF). Из них, у 32 пациентов для анализа имелись парные данные по исходной и PDVF-устойчивости, и у 17/32 (53 %) отмечались мутации, связанные с лечением. Наблюдались следующие связанные с лечением мутации или сочетания мутаций: L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 9), E138K/A/T (n = 8), G140S (n = 2), Y143H (n = 1), S147G (n = 1), Q148H/K/R (n = 4), N155H (n = 1) и E157E/Q (n = 1). У 14 из 17 пациентов с мутациями вируса, связанными с лечением, исходно или в анамнезе имелась мутация Q148. У 5 других пациентов в период между неделями 24 и 48 была отмечена PDVF, и у 2 из этих 5 пациентов имелись возникшие во время лечения мутации. Отмеченными мутациями, возникшими во время лечения, или сочетаниями мутаций были L74I (n = 1), N155H (n = 2).

В исследовании VIKING-4 изучали долутегравир (плюс оптимизированная базовая терапия) у 30 пациентов с первичной генотипической устойчивостью к ИнИ, выявленной при скрининге. Возникшие во время лечения мутации соответствовали мутациям, наблюдавшимся в исследовании VIKING-3.

Влияние на показатели электрокардиограммы (ЭКГ)

В рандомизированном перекрестном плацебо-контролируемом клиническом исследовании 42 здоровых добровольца получили разовую дозу плацебо, суспензии долутегравира 250 мг (воздействие приблизительно в 3 раза превышает воздействие дозы 50 мг 1 раз в сутки в равновесном состоянии) и моксифлоксацина (400 мг, активный контроль) в случайном порядке. Долутеграви́р не вызывал удлинения скорректированного интервала (QTc) в течение 24 часов после приема препарата. После коррекции по исходным показателям ЭКГ и приему плацебо, максимальное среднее изменение QTc основанное на коррекции по формуле Фредерика (QTcF), составило 1,99 мсек (верхняя граница 1-стороннего 95 % доверительного интервала — 4,53 мсек).

Влияние на функцию почек

Влияние долутеграви́ра на клиренс креатинина сыворотки крови (КК), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в пробе с йогексолом и эффективный почечный плазмоток (ЭПП) в пробе с парааминогиппуратом оценивались в открытом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании в 3 группах с участием 37 здоровых добровольцев, которые принимали 50 мг долутеграви́ра 1 раз в сутки ($n = 12$), 50 мг — 2 раза в сутки ($n = 13$) или плацебо 1 раз в сутки ($n = 12$) в течение 14 дней. Отмечалось умеренное снижение КК при применении долутеграви́ра в течение первой недели лечения, соответствующее снижению, которое наблюдалось в клинических исследованиях. При приеме в обеих дозах долутеграви́р не оказал значительного влияния на СКФ либо ЭПП. Эти данные подтверждают исследования *in vitro*, которые позволяют предположить, что небольшие повышения уровня креатинина, наблюдаемые в клинических исследованиях, вызваны непатологическим ингибированием переносчика органических катионов 2 (OCT2) в проксимальных почечных канальцах, что обуславливает канальцевую секрецию креатинина.

Фармакокинетика

Фармакокинетика долутеграви́ра у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов одинакова. Вариабельность фармакокинетики долутеграви́ра была от низкой до умеренной. В исследованиях Фазы I с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации (КВ) среди участников для площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) и для максимальной концентрации (C_{max}) варьировал от ~ 20 до 40 %, а концентрация в конце интервала дозирования (C_t) — от 30 до 65 %. Вариабельность фармакокинетики долутеграви́ра между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Индивидуальная

вариабельность показателей фармакокинетики была ниже вариабельности между индивидуумами.

Всасывание

Долутеграви́р быстро всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (T_{max}) после приема дозы в форме таблеток составляет 2–3 часа. Линейность фармакокинетики долутеграви́ра зависит от дозы и лекарственной формы. После приема внутрь долутеграви́р в форме таблеток в целом проявлял нелинейную фармакокинетику, с менее чем дозозависимым повышением плазменной экспозиции с 2 до 100 мг, однако повышение экспозиции долутеграви́ра пропорционально дозе с 25 мг до 50 мг.

Долутеграви́р можно принимать независимо от приема пищи. Пища повышает степень и снижает скорость всасывания долутеграви́ра. Биодоступность долутеграви́ра зависит от содержания пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров $AUC_{(0-\infty)}$ долутеграви́ра повышалась на 33 %, 41 % и 66 %, C_{max} повышалась на 46 %, 52 % и 67 %, T_{max} удлинялось до 3, 4 и 5 часов по сравнению с 2 часами при приеме натощак, соответственно. Данные увеличения не имеют клинического значения.

Абсолютная биодоступность долутеграви́ра не установлена.

Распределение

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

Долутеграви́р проникает в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ). У 12 ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутеграви́р и абакавир / ламивудин в течение 16 недель, средняя концентрация долутеграви́ра в ЦСЖ составила 15,4 нг/мл на 2-й неделе и 12,6 нг/мл на 16-й неделе, с диапазоном от 3,7 до 23,2 нг/мл (сопоставимо с несвязанной концентрацией в плазме). Соотношение концентрации долутеграви́ра в ЦСЖ

к концентрации в плазме крови варьировалось от 0,11 до 2,04 %. Концентрации долутегравира в ЦСЖ превысили IC_{50} , что подтверждает медианное снижение концентрации РНК ВИЧ-1 в ЦСЖ по сравнению с исходной концентрацией на 2,2 log после 2 недель терапии и 3,4 log после 16-недельной терапии (см. подраздел «Фармакодинамика»).

Долутеграви́р обнаруживается в мужских и женских половых путях. АUC в цервиковагинальной жидкости, цервикальной и вагинальных тканях составила 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии. АUC в семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки — 17 % от таковой в плазме крови в равновесной концентрации.

Метаболизм

Долутеграви́р главным образом метаболизируется уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазой УДФ-ГТ1А1 с незначительным компонентом изофермента СУРЗА (9,7 % общей принятой дозы в исследовании баланса массы у людей). Долутеграви́р является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, в неизменном виде незначительно выводится через почки (< 1 % дозы). 53 % общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, объясняется это неполным всасыванием лекарственного препарата или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который дальше может распадаться до образования родственных соединений в просвете кишечника. 31 % общей дозы, принятой внутрь, выводится через почки в форме эфира глюкуронида долутеграви́ра (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензилового углерода (3,0 % общей дозы).

Выведение

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

Особые группы пациентов

Дети

В педиатрическом исследовании, включавшем 23 ВИЧ-1-инфицированных ребенка и подростка в возрасте от 12 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусное лечение, данные фармакокинетики долутеграви́ра у 10 детей показали, что суточная доза 50 мг долутеграви́ра приводила к такой же экспозиции долутеграви́ра у детей и подростков, как и у взрослых, которые получали 50 мг долутеграви́ра 1 раз в сутки.

Фармакокинетические параметры у детей (n=10)

Возраст / масса тела	Доза долутегравира	Оценка фармакокинетических параметров долутегравира среднее геометрическое (КВ%)		
		AUC ₍₀₋₂₄₎ мкг·ч/мл	C _{max} мкг/мл	C ₂₄ мкг/мл
от 12 до < 18 лет, ≥ 40 кг ^a	50 мг 1 раз в сутки ^a	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

^a Один пациент с массой тела 37 кг получал долутеграви́р 35 мг 1 раз в сутки.

Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ долутеграви́ра с использованием данных, полученных у взрослых, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутеграви́ра.

Данные фармакокинетики долутеграви́ра у пациентов старше 65 лет ограничены.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

Долутеграви́р метаболизируется и выводится, главным образом, печенью. В исследовании, в котором сравнивали 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пью) и 8 здоровых взрослых добровольцев, воздействие разовой дозы 50 мг долутеграви́ра было одинаковым в двух группах. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутеграви́ра не исследовалось.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Нет доказательств того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у пациентов с генотипами УДФ-ГТ1А1 ($n = 7$), у которых отмечался слабый метаболизм долутегравира, клиренс долутегравира был снижен на 32 %, а АUC была на 46 % выше по сравнению с пациентами с генотипами, которые ассоциировались с нормальным метаболизмом через УДФ-ГТ1А1 ($n = 41$). Полиморфизм изоферментов СYP3A4, СYP3A5 и NR1I2 не был связан с различиями фармакокинетики долутегравира.

Пол

На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев (мужчины $n = 17$, женщины $n = 24$), обнаружено, что воздействие долутегравира несколько выше у женщин (примерно на 20 %), чем у мужчин. Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегравира.

Раса

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

Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита В или С

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что коинфекция вируса гепатита С не оказывает клинически значимого эффекта на воздействие долутегравира. Данные о пациентах с коинфекцией гепатита В ограничены.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение ВИЧ-1 инфекции у взрослых и детей с 12 лет и массой тела 40 кг и более в составе комбинированной антиретровирусной терапии (АРТ).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к долутегравиру или любому другому компоненту, входящему в состав препарата. Одновременный прием с дофетилидом или пилсикаанидом, детский возраст до 12 лет и массой тела менее 40 кг.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Печеночная недостаточность тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью);
- при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить действие препарата Тивикай[®], либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай[®].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии препарата Тивикай[®] на способность к зачатию у мужчин или женщин. Исследования на животных показали отсутствие влияния долутегравира на способность к зачатию у самцов или самок.

Беременность

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

Период грудного вскармливания

ВИЧ-инфицированным пациенткам рекомендован отказ от грудного вскармливания детей, чтобы избежать вертикальной передачи ВИЧ-инфекции.

На основании данных, полученных у животных, ожидается, что долутеграви́р будет выделяться у женщин с грудным молоком, хотя это и не было подтверждено у людей.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию препаратом Тивикай[®] должен проводить врач с опытом лечения ВИЧ-инфекции. Препарат Тивикай[®] можно принимать независимо от приема пищи.

Взрослые

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ИнИ

Рекомендованная доза препарата Тивикай[®] составляет 50 мг 1 раз в сутки.

При одновременном применении с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром рекомендуемая доза препарата Тивикай® у данной категории пациентов должна составлять 50 мг 2 раза в сутки.

Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, с резистентностью к ИНИ (документированной или подозреваемой клинически)

Рекомендованная доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. Решение о применении препарата Тивикай® у таких пациентов должно приниматься с учетом лекарственной устойчивости к ИНИ.

У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром.

Пропуск приема препарата

Если пациент пропустил прием препарата Тивикай®, ему следует принять пропущенную дозу как можно скорее, если до приема следующей дозы осталось не менее 4 часов. Если до приема следующей дозы осталось менее 4 часов, пациенту не следует принимать пропущенную дозу, и при этом необходимо возобновить прием препарата согласно схеме приема.

Дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 40 кг и более

Рекомендованная доза препарата Тивикай® для пациентов, которые ранее не получали лечение ИНИ (возраст — от 12 до 18 лет, масса тела 40 кг и более) составляет 50 мг 1 раз в сутки.

Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай® детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИНИ.

Особые группы пациентов

Дети в возрасте до 12 лет и с массой тела менее 40 кг

Недостаточно данных о безопасности и эффективности для рекомендации дозы препарата Тивикай® детям младше 12 лет или с массой тела менее 40 кг.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

пациентов, находящихся на диализе, но различий в фармакокинетике в данной популяции не ожидается (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, представленные ниже, установлены во время анализа совокупных данных клинических исследований Фаз IIb и III, перечислены в соответствии с системно-органный классификацией и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$, включая отдельные случаи).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто: реакция гиперчувствительности, синдром восстановления иммунитета (см. раздел «Особые указания»).

Нарушения психики

Часто: бессонница, необычные сновидения, депрессия.

Нечасто: суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе).

Нарушения со стороны нервной системы

Очень головная боль.

часто:

Часто: головокружение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень тошнота, диарея.

часто:

Часто: рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: сыпь, зуд.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость.

Лабораторные и инструментальные данные

Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК).

Профиль безопасности был одинаковым в популяциях пациентов, ранее не получавших лечение; пациентов, получавших лечение (за исключением ИНИ), и пациентов с устойчивостью к ИНИ.

Изменения лабораторных показателей

В течение первой недели лечения препаратом Тивикай® отмечалось повышение концентрации креатинина сыворотки крови, которое сохранялось в течение 48 недель. При лечении пациентов, которые ранее не получали терапию, среднее изменение 9,96 мкмоль/л по сравнению с исходной концентрацией (диапазон: от -53 мкмоль/л до 54,8 мкмоль/л) наблюдалось через 48 недель лечения. Повышение концентрации креатинина было сопоставимо с концентрацией, которая отмечается при применении основных НИОТ, и не отличалось от концентрации, которая наблюдалась у пациентов, ранее получавших лечение. Данное изменение не считается клинически значимым, поскольку оно не отражает изменения скорости клубочковой фильтрации (см. раздел «Фармакодинамика» — «Влияние на функцию почек»).

В программе по изучению препарата в группах долутегравира и ралтегравира (но не эфавиренза) отмечались незначительные повышения концентрации общего билирубина (без клинической желтухи). Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они, вероятно, отражают конкурентный клиренс долутегравира и неконъюгированного билирубина через УДФ-ГТ1А1 (см. раздел «Фармакокинетика» — «Метаболизм»).

Также во время терапии долутегравиrom регистрировались бессимптомные повышения активности КФК, которые в основном были связаны с физической нагрузкой.

Применение у детей

На основании ограниченных данных, доступных у детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет, можно сделать заключение об отсутствии дополнительных типов нежелательных реакций, кроме реакций, которые наблюдались у взрослых.

Коинфекция ВИЧ и гепатита В или С

В исследования Фазы III было разрешено включать пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С, при условии, что результаты исходных лабораторных показателей функции печени не превышали верхней границы нормы (ВГН) в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С был таким же, как у пациентов без коинфекции гепатита В или С, несмотря на то, что частота отклонений концентрации АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией гепатита В

и/или С во всех группах лечения. Повышение активности печеночных ферментов, соответствующее синдрому восстановления иммунитета, наблюдалось у нескольких пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С в начале терапии препаратом Тивикай[®], особенно у тех, у кого было отменено лечение гепатита В (см. раздел «Особые указания»).

Пострегистрационные данные

Данные отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Данные о передозировке препарата Тивикай[®] ограничены.

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

Лечение

Дальнейшее лечение должно проводиться в соответствии с клиническими показаниями либо рекомендациями национального токсикологического центра, где это применимо.

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

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Влияние долутегравира на фармакокинетику других препаратов

In vitro долутеграви́р демонстрирует отсутствие прямого ингибирования либо слабое ингибирование ($IC_{50} > 50 \mu M$) изоферментов системы цитохрома P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, УДФ-ГТ1A1 или УДФ-ГТ2B7, либо переносчиков Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MRP2 или MRP4. *In vitro* долутеграви́р не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долутеграви́р не оказывает влияния на мидазолам, показатель активности CYP3A4. На основании этих данных не ожидается, что препарат Тивикай[®] может повлиять на фармакокинетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных ферментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или протеазы, абакавир, зидовудин, марави́рок, опиоидные анальгетики, антидепрессанты,

статины, азольные фунгициды, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

В исследованиях взаимодействия с лекарственными препаратами долутеграви́р не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику следующих препаратов: тенофовир, ритонавир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, боцепревир, теллапревир, даклатасвир и пероральные контрацептивы, содержащие норгестимат и этинилэстрадиол.

In vitro долутеграви́р ингибировал почечный переносчик органических катионов 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1,93$ мкМ), выводящий переносчик различных лекарственных веществ и токсинов (MATE) 1 ($IC_{50} = 6,34$ мкМ) и MATE2-K ($IC_{50} = 24,8$ мкМ). С учетом экспозиции долутеграви́ра *in vivo*, маловероятно, потенциальное влияние на транспорт субстратов MATE2-K *in vivo*. *In vivo* долутеграви́р может повышать концентрации лекарственных средств в плазме крови, выведение которых зависит от OCT2 или MATE1 (дофетилид, пилсикаинид или метформин) (см. таблицу 1).

In vitro долутеграви́р ингибировал базолатеральные переносчики в почках: переносчик органических анионов (OAT) 1 ($IC_{50} = 2,12$ мкМ) и OAT3 ($IC_{50} = 1,97$ мкМ). Однако долутеграви́р не оказывал выраженного влияния на фармакокинетику *in vivo* субстратов OAT тенофовира и пара-аминогиппурата, и, таким образом, обладал слабой способностью вызывать взаимодействия лекарственных препаратов за счет ингибирования переносчиков OAT.

Влияние других средств на фармакокинетику долутеграви́ра

Долутеграви́р выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутеграви́р также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутеграви́ра в плазме крови и уменьшать терапевтический эффект препарата Тивикай®.

Одновременное применение препарата Тивикай® и других лекарственных препаратов, которые ингибируют УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, СУР3А4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутеграви́ра в плазме крови (см. таблицу 1).

In vitro долутеграви́р не является субстратом человеческого транспортного полипептида органических анионов (OATP)1В1, OATP1В3 или OCT1, поэтому не ожидается, что препараты, модулирующие исключительно активность этих переносчиков, будут влиять на концентрацию долутеграви́ра в плазме крови.

Эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин и типранавир в сочетании с ритонавиром значительно снижали концентрации долутеграви́ра в плазме крови и,

поэтому необходима коррекция дозы препарата Тивикай® до 50 мг 2 раза в сутки. Эффект этравирин ослабляется одновременным применением ингибиторов СУР3А4 лопинавира / ритонавира, дарунавира / ритонавира, и ожидается, что он ослабляется атазанавиром / ритонавиром. Таким образом, при одновременном применении долутегравира с этравирин и либо лопинавиром / ритонавиром, дарунавиром / ритонавиром, либо атазанавиром / ритонавиром коррекции дозы препарата Тивикай® не требуется.

Другой индуктор, фосампренавир, в сочетании с ритонавиром, снижал концентрации долутегравира в плазме крови, но коррекции дозы препарата Тивикай® не требуется (см. таблицу 1). Исследование взаимодействия с ингибитором УДФ-ГТ1А1, атазанавиром, не показало клинически значимого повышения концентраций долутегравира в плазме крови. Тенофовир, лопинавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, преднизон, рифабутин, даклатасвир и омепразол не оказали никакого эффекта либо оказали минимальный эффект на фармакокинетику долутегравира, поэтому при одновременном применении с данными лекарственными препаратами коррекции дозы препарата Тивикай® не требуется.

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

Таблица 1. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Класс сопутствующего лекарственного препарата: наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию долутегравира либо сопутствующего лекарственного препарата	Комментарии
Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1		
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: этравирин без усиления ингибиторами протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _t ↓ 88 % этривирин ↔	Этривирин, без усиления ингибиторами протеазы, снижает концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки при совместном применении с этравирин без усиления ингибиторами протеазы.

		Не следует принимать препарат Тивикай® с этравирином без одновременного применения атазанавира / ритонавира, дарунавира / ритонавира или лопинавира / ритонавира пациентам с устойчивостью к ИНИ.
Ингибитор протеазы: лопинавир / ритонавир + этраvirин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 7 % C _t ↑ 28 % лопинавир ↔ ритонавир ↔	Лопинавир / ритонавир и этраvirин не изменяли концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир / ритонавир + этраvirин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _t ↓ 36 % дарунавир ↔ ритонавир ↔	Дарунавир / ритонавир и этраvirин не изменяли концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: эфаvirенз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _t ↓ 75 % эфаvirенз ↔	Эфаvirенз снижает концентрацию долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с эфаvirензом рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. При возможности пациентам с устойчивостью к ИНИ следует применять альтернативные комбинации, не включающие эфаvirенз.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: невирапин	Долутегравир ↓	Одновременное применение с невирапином не было изучено и может привести к снижению концентрации долутегравира в плазме крови из-за индукции фермента. Влияние невирапина на экспозицию долутегравира, вероятно, такое же либо меньше влияния эфаvirенза. При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. По

		возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие невирапин, пациентам с устойчивостью к ИНИ.
Ингибитор протеазы: атазанавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 180 % атазанавир ↔	Атазанавир повышает концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: атазанавир / ритонавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _t ↑ 121 % атазанавир ↔ ритонавир ↔	Атазанавир / ритонавир повышал концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Не требуется коррекции дозы.
Рилпивирин	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % рилпивирин ↔	Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: типранавир / ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % типранавир ↔ ритонавир ↔	Типранавир / ритонавир снижает концентрации долутеграви́ра. При одновременном применении с типранавиром / ритонавиром рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности пациентам с устойчивостью к ИНИ следует применять альтернативные комбинации, не включающие типранавир / ритонавир.
Ингибитор протеазы: фосампренавир / ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % фосампренавир ↔ ритонавир ↔	Фосампренавир / ритонавир снижает концентрации долутеграви́ра, но, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности долутеграви́ра в исследованиях Фазы III. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов, ранее не получавших ИНИ. По возможности

		следует применять альтернативные комбинации, не включающие фосампренавир / ритонавир, пациентам с устойчивостью к ИНИ.
Ингибитор протеазы: нелфинавир	Долутегравир ↔	Данное взаимодействие не исследовалось. Несмотря на то, что он является ингибитором СУР3А4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов, повышения не ожидается. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: лопинавир / ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ C _τ ↓ 6 % лопинавир ↔ ритонавир ↔	Лопинавир / ритонавир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _τ ↓ 38 %	Дарунавир / ритонавир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↔ C _{max} ↓ 3 % C _τ ↓ 8 % тенофовир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 9 % C _τ ↑ 19 %	Тенофовир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Другие средства		
Дофетилид	Дофетилид ↑	Одновременное применение с долутегравиrom может повысить концентрацию дофетилида или пилсикаинида в плазме крови путем ингибирования переносчика OAT2; одновременное применение не исследовалось. Одновременное применение дофетилида или пилсикаинида с долутегравиrom противопоказано из-за возможной жизнеугрожающей токсичности,
Пилсикаинид	Пилсикаинид ↑	

		вызываемой высокой концентрацией дофетилида или пилсикаинида.
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C _{max} ↓ 33 % C _t ↓ 73 %	Карбамазепин снижет концентрации долутегравира в плазме крови. Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг 2 раза в сутки при совместном применении с карбамазепином. По возможности, у пациентов с устойчивостью к ИНИ следует, применять альтернативные препараты вместо карбамазепина.
Фенитоин Фенобарбитал Препараты зверобоя продырявленного	Долутегравир ↓	Одновременное применение с данными индукторами метаболизма не было изучено, и возможно снижает концентрацию долутегравира в плазме крови вследствие индукции фермента. Влияние этих индукторов метаболизма на экспозицию долутегравира, по-видимому, сходно с влиянием карбамазепина. Рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки при применении с данными индукторами метаболизма. По возможности, у пациентов с устойчивостью к ИНИ следует, применять альтернативные комбинации, не включающие эти индукторы метаболизма.
Окскарбазепин	Долутегравир ↓	Это взаимодействие не было изучено. Несмотря на то, что препарат является индуктором CYP3A4, на основании данных, полученных для других индукторов, не ожидается клинически значимого снижения долутегравира. Не требуется корректировки дозы.
Азоловые противогрибковые препараты Кетоконазол Флуконазол	Долутегравир ↔ (Не изучено)	Не требуется коррекции дозы. На основании данных, полученных при применении других ингибиторов CYP3A4, выраженное повышение концентрации не

Итраконазол Позаконазол Вориконазол		ожидается.
Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, Mg, Al)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 %	Одновременное применение антацидов, содержащих поливалентные катионы, может снизить концентрацию долутегравира в плазме крови. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидных препаратов, содержащих поливалентные катионы.
Препараты кальция	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 %	Препарат Тивикай® рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме с пищей, препарат Тивикай® можно принимать одновременно с препаратами кальция.
Препараты железа	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 %	Препарат Тивикай® рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме с пищей, препарат Тивикай® можно принимать одновременно с препаратами железа.
Поливитаминный препарат	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Препарат Тивикай® рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема поливитаминных препаратов.
Кортикостероиды Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Не требуется коррекции дозы.
Метформин	Метформин ↑ При совместном применении с долутегравиром 50 мг 1 раз/сутки: Метформин	Одновременное применение препарата Тивикай® может повысить концентрации метформина в плазме крови. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при

	<p>AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 %</p> <p>При совместном применении с долутегравиром 50 мг 2 раза/сутки:</p> <p>Метформин AUC ↑ 145 % C_{max} ↑ 111 %</p>	<p>прекращении совместного применения долутегавира с метформином, для поддержания контроля гликемии.</p>
Рифампицин	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_t ↓ 72 %</p>	<p>Рифампицин снижает концентрацию долутегавира в плазме крови. При одновременном применении с рифампицином рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. По возможности пациентам с устойчивостью к ИнИ следует применять альтернативные рифампицину препараты.</p>
Рифабутин	<p>Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_t ↓ 30 % (индукция ферментов УДФ-ГТ1А1 и СУР3А)</p>	<p>Не требуется коррекции дозы.</p>
Пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол и норгестромин)	<p>Эффект долутегавира: этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↓ 1 % C_t ↑ 2 %</p> <p>Эффект долутегавира: норгестромин ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 % C_t ↓ 7 %</p>	<p>Долутегравир не изменяет концентрации этинилэстрадиола и норгестромина в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы пероральных контрацептивов при одновременном применении с препаратом Тивикай®.</p>
Метадон	<p>Эффект долутегавира: Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % C_t ↓ 1 %</p>	<p>Долутегравир не изменяет концентрации метадона в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы метадона при одновременном применении с препаратом Тивикай®.</p>
Телапревир	<p>Долутегравир ↑</p>	<p>Не требуется коррекции дозы.</p>

	AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _t ↑ 37 % Телапревир ↔ (исторический контроль) (ингибирование фермента СУР3А)	
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _t ↑ 8 %	Не требуется коррекции дозы.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир не изменяет концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Долутегравир не изменяет концентрацию даклатасвира в плазме крови. Не требуется корректировки дозы.

Сокращения: ↑ — повышение; ↓ — снижение; ↔ — отсутствие значительных изменений; AUC = площадь под кривой зависимости «концентрация-время», C_{max} — максимальная концентрация, C_t — концентрация в конце интервала между приемами лекарственного препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Реакции гиперчувствительности

При применении ИНИ, в том числе препарата Тивикай[®], регистрировались реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, нарушением системных показателей и, иногда, нарушением функции органов, в том числе поражением печени. При возникновении признаков или симптомов гиперчувствительности (включая, но, не ограничиваясь, сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающуюся повышением температуры тела, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, поражения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилию, ангионевротический отек) необходимо немедленно отменить применение препарата Тивикай[®] и других лекарственных препаратов, которые могли бы вызвать подобные реакции. Необходимо контролировать клиническое состояние, в том числе, показатели печеночных аминотрансфераз и провести соответствующую терапию. Задержка в прекращении лечения препаратом Тивикай[®] либо другими лекарственными препаратами, которые могли бы вызвать подобные реакции, после развития реакций гиперчувствительности может привести к жизнеугрожающим реакциям.

Синдром восстановления иммунитета

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

В начале терапии препаратом Тивикай® у некоторых пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С наблюдалось повышение активности ферментов печени, отражающие синдром восстановления иммунитета. Рекомендуется контролировать активность ферментов печени у пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С. Необходим особый контроль за началом или продолжением терапии гепатита В (согласно действующим руководствам) у пациентов, которым назначается лечение долутегравиром (см. раздел «Побочное действие»).

Оппортунистические инфекции

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

Передача инфекции

Пациентов необходимо уведомить о том, что не доказано предотвращение риска передачи ВИЧ другим лицам половым путем или через кровь при приеме доступной в настоящее время АРТ, в том числе препарата Тивикай®. Необходимо продолжать предпринимать необходимые меры предосторожности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить экспозицию долутегавира, либо лекарственными препаратами, экспозиция которых может

измениться под действием долутегравира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Рекомендованная доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этравирином (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, невирапином, типранавиром / ритонавиром, рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и зверобоем продырявленным (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препарат Тивикай® не следует назначать вместе с антацидами, содержащими поливалентные катионы. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения данных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препарат Тивикай® рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема кальцийсодержащих или железосодержащих пищевых добавок, или, в качестве альтернативного варианта, принимать с пищей (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препарат Тивикай® повышает концентрации метформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения долутегравира с метформином, для поддержания контроля гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Резистентность к ингибиторам интегразы, имеющая особое значение

При принятии решения о применении долутегравира при наличии резистентности к ИНИ следует учитывать, 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 ИНИ, остается неясной.

Остеонекроз

Несмотря на то, что этиология данного заболевания является многофакторной (включая применение кортикостероидов, дифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг.

По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой во флаконе из полиэтилена высокой плотности, снабженным полиэтиленовой термозапечатываемой пленкой и навинчивающейся крышкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«Глаксо Вэллком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A.

Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

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

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксoСмитКляйн Трейдинг»



Бакиева О.М.