

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «22» января 2020г.  
№ N026211

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

▼ *Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. При выявлении каких-либо побочных эффектов просим сообщить на нижеуказанный адрес принимающей на территории Республики Казахстан ответственного за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства. Это позволит нам быстро идентифицировать о новой информации по безопасности препаратов.*

#### **Торговое наименование**

Тивикай®

#### **Международное непатентованное название**

Долутегравир

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Фармакотерапевтическая группа:

Противоинфекционные препараты для системного применения.  
Противовирусные средства для системного применения. Противовирусные  
препараты прямого действия. Противовирусные препараты прочие.

Долутегравир

Код АТХ J05AX12

#### **Показания к применению**

Препарат Тивикай показан в сочетании с другими антиретровирусными лекарственными средствами для лечения вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у заражённых взрослых и подростков старше 6 лет.

#### **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

Тивикай должен назначаться только врачами, обладающими опытом в лечении ВИЧ-инфекции.

### ***Противопоказания***

- Гиперчувствительность к активному веществу, или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в составе.
- Совместное применение долутегравира и дофетилида противопоказано по причине возникновения возможной опасной для жизни токсичности, вызванной высокой концентрацией дофетилида.
- Период беременности и кормления грудью.

Существует ограниченное количество данных в отношении применения долутегравира беременными женщинами. Воздействие долутегравира на человека при беременности неизвестно. Долутегравир проникает через плаценту. Долутегравир не следует назначать женщинам желающим забеременеть. Женщины, которые могут забеременеть, должны использовать эффективную контрацепцию при приеме долутегравира. Долутегравир следует принимать во время беременности, только, если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода.

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

#### ***Печеночная недостаточность***

Для пациентов с мягкой и умеренной степенью печеночной недостаточности регулировка дозы не требуется (тяжесть печеночной недостаточности согласно классификации Child в модификации Pugh класса А или В). Доступные данные в отношении пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности отсутствуют (тяжесть печеночной недостаточности согласно классификации Child в модификации Pugh класса А); таким образом, таким пациентам следует принимать долутегравир с осторожностью.

Несмотря на наличие доказательств эффективного подавления вируса с применением антиретровирусной терапии в отношении существенного сокращения риска передачи инфекции половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Меры предосторожности для предотвращения передачи вируса должны соблюдаться в соответствии с национальными руководящими принципами.

### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

#### ***Лекарственные взаимодействия***

Необходимо избегать факторов, которые снижают воздействие долутегравира, в присутствии устойчивости к классу интегразы. Они включают в себя совместное применение продуктов, которые снижают воздействие долутегравира (например, антацидные средства, содержащие магний / алюминий, пищевые добавки, содержащие железо и кальций, поливитамины и индуцирующие агенты, этравирин (без стимулированных ингибиторов протеазы), типранавир / ритонавир, рифампицин, зверобой и

некоторые противозлептические препараты) Антацидные средства, содержащие магний/ алюминий и биологически активные добавки с кальцием, с содержанием железа, или поливитамины должны приниматься в отдельное время от времени применения долутегавира (минимум через 2 часа после применения, или за 6 часов до применения долутегавира). Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы снижает концентрации долутегавира в плазме. Рекомендуемая доза долутегавира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с этравиринем без усиленных ингибиторов протеазы. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. INI-резистентным пациентам не следует применять долутегавир с этравиринем без совместного применения тазанавира/ ритонавира, ритонавира /дарунавира или лопинавира/ ритонавира. Рекомендуемая доза долутегавира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с типранавиром/ ритонавиром при отсутствии сопротивления класса интегразы. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. В присутствии сопротивления класса интегразы данного сочетания следует избегать. Рекомендуемая доза долутегавира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с рифампицином при отсутствии сопротивления класса интегразы. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. При наличии сопротивления класса интегразы данного сочетания следует избегать. Рекомендуемая доза долутегавира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении со зверобоем. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. INI-резистентным пациентам следует использовать альтернативные комбинации, которые не включают в себя зверобой. Рекомендуемая доза долутегавира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с карбамазепином. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. INI- резистентным пациентам следует использовать препараты, альтернативные карбамазепину, когда это возможно. Рекомендуемая доза долутегавира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с данными метаболическими индукторами. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. INI-резистентным пациентам следует принимать, когда это возможно, альтернативные комбинации, которые не включают указанные метаболические индукторы.

Увеличенные концентрации метформина в долутегавире. Корректировку дозы метформина следует учитывать при иницировании и прекращении

совместного применения долутегравира с метформином для сохранения гликемического контроля. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью следует учитывать корректировку дозы метформина при совместном применении с долутегравиром по причине повышенного риска лактоацидоза у пациентов с умеренными нарушениями функции почек из-за повышенной концентрации метформина. Метформин выводится почками и, таким образом, имеет важное значение для контроля почечной функции при совместном применении с долутегравиром. Данная комбинация может увеличить риск лактоацидоза у пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина стадии 3a [циклический] 45- 59 мл / мин), а также рекомендуется подход с особой осторожностью. Особое внимание должно быть уделено при снижении дозы метформина.

#### Влияние других агентов на фармакокинетику долутегравира

В присутствии устойчивости к классу интегразы, следует избегать наличия всех факторов, которые снижают воздействие долутегравира.

Долутегравир удаляется из организма, главным образом, через метаболизм посредством UGT1A1. Долутегравир также является субстратом UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, PGP, и BCRP; таким образом, лекарственные средства, которые индуцируют данные ферменты, могут снизить концентрацию долутегравира в плазме и уменьшить терапевтический эффект долутегравира (см. Таблицу 2). Совместное применение долутегравира с другими лекарственными средствами, которые ингибируют данные ферменты, может увеличить концентрацию долутегравира в плазме (см. Таблицу 2).

Всасывание долутегравира уменьшается определенными противокислотными агентами (Таблица 2).

#### Влияние долутегравира на фармакокинетику других агентов

*В естественных условиях*, долутегравир не оказывает влияния на мидазолам, пробу CYP3A4. На основании данных, полученных в естественных условиях и/ или в лабораторных условиях, долутегравир, как ожидается, не повлияет на фармакокинетику лекарственных средств, которые являются субстратами любого крупного фермента, или переносчика, такого как CYP3A4, CYP2C9 и P-GP.

*В лабораторных условиях*, долутегравир ингибировал почечный белок-транспортёр органических анионов 2 (OCT2) и белки экстррузии лекарственных препаратов и токсинов (MATE) 1. *В естественных условиях*, у пациентов наблюдалось 10-14% снижение клиренса креатинина (секреторная фракция зависит от OCT2 и MATE -1 транспортёра). *В естественных условиях*, долутегравир может увеличить плазменные концентрации лекарственных средств, в которых выведение зависит от OCT2 или MATE-1 (например, дофетилид, метформин) (см. Таблицу 2).

В лабораторных условиях, долутегравир ингибирует транспортёры почечного поглощения, органические транспортеры анионов (OAT1) и OAT3. На основании отсутствия воздействия на фармакокинетику тенофовира субстрата OAT в естественных условиях, ингибирование OAT1 в естественных условиях также маловероятно. Ингибирование OAT3 в естественных условиях не изучалось. Долутегравир может увеличить концентрации в плазме лекарственных препаратов, в которых выведение зависит от OAT3.

Установленные и теоретические взаимодействия с отдельными антиретровирусными препаратами, а также не антиретровирусными лекарственными средствами перечислены в Таблице 2.

Таблица взаимодействия

Взаимодействие между долутегравиром и совместно принимаемыми лекарственными препаратами представлено в Таблице 2 (увеличение обозначается «↑», снижение – «↓», отсутствие изменений – «↔»), площадь под кривой концентрации по сравнению с кривой времени – «AUC», максимальная наблюдаемая концентрация – «C<sub>max</sub>», концентрации в конце интервала дозирования – «C<sub>x</sub>»).

**Таблица 2: Взаимодействие с лекарственными средствами**

Лекарственные средства по терапевтическим областям	Среднее геометрическое изменение взаимодействия (%)	Рекомендации, касающиеся совместного применения
<b>Противовирусные агенты ВИЧ-1</b>		
<i>Не нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы	Долутегравир ↓ AUC ↓71% C макс ↓52% C <sub>x</sub> ↓88% Этравирин ↔ (индукция UGT1A1 и CYP3A ферментов)	Этравирин без усиленных ингибиторов протеазы снижает концентрации долутегравира в плазме. Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с этравирином без усиленных ингибиторов протеазы.

		<p>Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. INI-резистентным пациентам не следует применять долутегравир с этравирином без совместного применения тазанавира/ ритонавира, ритонавира /дарунавира или лопинавира/ ритонавира (см. в таблице ниже).</p>
Лопинавир/ ритонавир + этраvirин	<p>Долутегравир ↔  AUC ↑11%  C макс ↑7% Cx ↑28%  LPV ↔ RTV ↔</p>	<p>Регулировка дозы не требуется.</p>
Дарунавир / ритонавир + этраvirин	<p>Долутегравир ↓  AUC ↓25%  C макс ↓12% Cx ↓36%  DRV ↔  RTV ↔</p>	<p>Регулировка дозы не требуется.</p>
Эфавиренц	<p>Долутегравир ↓  AUC ↓57%  C макс ↓39%  Cx ↓75%  Эфавиренц ↔  (историческое управление)  (индукция UGT1A1 и CYP3A ферментов)</p>	<p>Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50мг два раза в день при совместном применении с препаратом эфавиренц. Педиатрическим пациентам</p>

		<p>необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. В присутствии устойчивости класса интегразы, необходимо рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя эфавиренц</p>
Невирапин	<p>Долутегравир ↓ (не изучалось, аналогичное снижение воздействия, при наблюдении при совместном применении с препаратом эфавиренц ожидается по причине индукции)</p>	<p>Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с невирапином. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. При наличии сопротивления класса интегразы, следует рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают в себя невирапин</p>
Рилпивирин	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C макс ↑ 13% Cx ↑ 22% Рилпивирин ↔</p>	<p>Регулировка дозы не требуется.</p>

<i>Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы</i>		
Тенофовир	Долутгеравир ↔ AUC ↑ 1% C макс ↓ 3% C τ ↓ 8% Тенофовир ↔	Регулировка дозы не требуется.
<i>Ингибиторы протеазы</i>		
Атазанавир	Долутгеравир ↑ AUC ↑ 91% C макс ↑ 50% C <sub>x</sub> ↑ 180% Атазанавир ↔ (историческое управление) (ингибирование UGT1 A1)	Регулировка дозы не требуется. Тивикай не должен дозироваться более 50 мг два раза в день при совместном применении с атазанавиром по причине отсутствия соответствующих данных.
Атазанавир/ ритонавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C макс ↑ 34% C τ ↑ 121% Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (ингибирование UGT1 A1 и CYP3A ферментов)	Регулировка дозы не требуется. Тивикай не должен дозироваться более 50 мг два раза в день при совместном применении с атазанавиром по причине отсутствия соответствующих данных.
Типранавир / ритонавир (ТПВ + РТВ)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C макс ↓ 47% C <sub>x</sub> ↓ 76% (индукция UGT1 A1 и CYP3A ферментов)	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с типранавиром/ритонавиром при отсутствии сопротивления класса интегразы. Педиатрическим пациентам

		необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день В присутствии сопротивления класса интегразы данного сочетания следует избегать
Фосампренавир / ритонавир (ФПВ + РТВ)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C макс ↓ 24% C <sub>x</sub> ↓ 49% (индукция UGT1A1 и CYP3A ферментов)	Регулировка дозы не требуется при отсутствии сопротивления класса интегразы. В присутствии устойчивости к классу интегразы следует рассмотреть альтернативные комбинации, которые не включают фосампренавир / ритонавир.
Нелфинавир	Долутегравир ↔ (Не изучался)	Регулировка дозы не требуется.
Дарунавир/ ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C макс ↓ 11% C <sub>24</sub> ↓ 38% (индукция UGT1A1 и CYP3A ферментов)	Регулировка дозы не требуется.
Лопинавир/ ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C макс ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Регулировка дозы не требуется.
<b>Другие противовирусные средства</b>		
Телапревир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 25% C макс ↑ 19% C <sub>τ</sub> ↑ 37%	Регулировка дозы не требуется.

	Телапревир ↔ (историческое управление) (ингибирование СУР3А фермента)	
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7% C макс ↑ 5% C τ ↑ 8% Боцепревир ↔ (историческое управление)	Регулировка дозы не требуется.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C макс ↑ 29% C τ ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир не изменяет концентрации долутегравира в плазме в клинически значимой степени. Долутегравир не изменяет концентрации в плазме даклатасвира. Регулировка дозы не требуется.
<b>Другие агенты</b>		
<i>Антиаритмические препараты</i>		
Дофетилид	Дофетилид ↑ (не изучался, потенциальное увеличение с помощью ингибирования OСТ2 транспортера)	Совместное применение долутегравира и дофетилида противопоказано по причине возникновения возможной опасной для жизни токсичности, вызванной высокой концентрацией дофетилида
<i>Противосудорожные препараты</i>		

Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C макс ↓ 33% C τ ↓ 73%	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с карбамазепином. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. INI-резистентным пациентам следует использовать препараты, альтернативные карбамазепину, когда это возможно.
Оскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (Не изучался, снижение ожидается за счет индукции UGT1A1 и CYP3A ферментов, ожидается аналогичное снижение воздействия как и при применении карбамазепина)	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с данными метаболическими индукторами. Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. INI-резистентным пациентам следует принимать, когда это возможно,

		альтернативные комбинации, которые не включают указанные метаболические индукторы.
<i>Азолы противогрибковые средства</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (Не изучался)	Регулировка дозы не требуется. На основании данных, полученных по другим СYP3A4 ингибиторам, заметное увеличение не ожидается.
<i>Травяные средства</i>		
Зверобой	Долутегравир ↓ (Не изучался, снижение ожидается за счет индукции UGT1A1 и СYP3A ферментов, аналогичное снижение воздействия такое же, которое наблюдается при ожидаемом снижении при применении совместно с карбамазепином)	Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении со зверобоем. Педиатрическим пациентам необходимо принимать су точную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. INI-резистентным пациентам следует использовать альтернативные комбинации, которые не включают в себя зверобой.
<i>Антациды и пищевые добавки</i>		
Антациды, содержащие магний / алюминий	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C макс ↓ 72% (Комплекс, связывающийся)	Антацидные средства, содержащие магний/алюминий, должны приниматься в отдельное время от

	поливалентными ионами)	времени применения долутегравира (минимум через 2 часа после применения, или за 6 часов до применения долутегравира).
Биологически активные добавки с кальцием	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 39% C макс ↓ 37% C 24 ↓ 39% (Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами)	Биологически активные добавки с кальцием, с содержанием железа, или поливитамины необходимо принимать в отдельное время от времени применения долутегравира
Биологически активные добавки с железом	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 54% C макс ↓ 57% C 24 ↓ 56% (Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами)	(минимум через 2 часа после применения, или за 6 часов до применения долутегравира).
Поливитамины	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 33% C макс ↓ 35% C 24 ↓ 32% (Комплекс, связывающийся с поливалентными ионами)	
<i>Кортикостероиды</i>		
Преднизон	Долутеграви́р ↔ AUC ↑ 11% C макс ↑ 6% C <sub>x</sub> ↑ 17%	Регулировка дозы не требуется.
<i>Противодиабетические средства</i>		

<p>Метформин</p>	<p>Метформин ↑          При совместном применении с долутегравиром 50 мг один раз в день:          Метформин AUC ↑ 79%          C макс ↑ 66%          При совместном применении с долутегравиром 50 мг два раза в день:          Метформин AUC ↑ 145%          C макс ↑ 111%</p>	<p>Корректировку дозы метформина следует учитывать при иницировании и прекращении совместного применения долутегравира с метформином для сохранения гликемического контроля. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью следует учитывать корректировку дозы метформина при совместном применении с долутегравиром по причине повышенного риска лактоацидоза у пациентов с умеренными нарушениями функции почек из-за повышенной концентрации метформина</p>
<p><i>Противотуберкулёзные препараты</i></p>		
<p>Рифампицин</p>	<p>Долутегравир ↓          AUC ↓ 54%          C макс ↓ 43%          C<sub>x</sub> ↓ 72%          (индукция UGT1A1 и CYP3A ферментов)</p>	<p>Рекомендуемая доза долутегравира составляет 50 мг два раза в день при совместном применении с рифампицином при отсутствии сопротивления класса интегразы.</p>

		Педиатрическим пациентам необходимо принимать суточную дозу на основе показателя массы тела два раза в день. При наличии сопротивления класса интегразы данного сочетания следует избегать
Рифабутин	Долутегравир↔ AUC ↓ 5% C макс ↑ 16% C <sub>x</sub> ↓ 30% (индукция UGT1A1 и CYP3A ферментов)	Регулировка дозы не требуется.
<i>Пероральные контрацептивы</i>		
Этинилэстрадиол (EE) и норелгестромин (NGMN)	Долутегравир↔ EE ↔ AUC ↑ 3% C макс ↓ 1% NGMN↔ AUC ↓ 2% C макс ↓ 11%	Долутегравир не оказывает фармакодинамическое воздействие на лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и прогестерон. Регулировка дозы пероральных контрацептивов не требуется при совместном применении с долутегравиром.
<i>Анальгетики</i>		
Метадон	Долутегравир↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2% C макс ↔ 0% C τ ↓ 1%	Регулировка дозы не требуется отношении любого подобного средства.

Педиатрические пациенты

Исследования взаимодействия проводились только в отношении взрослых.

#### Лекарственные взаимодействия

В лабораторных условиях, долутегравир не продемонстрировал прямого, или слабого ингибирования ( $IC_{50} > 50$  мкМ) ферментов цитохрома P 450 (CYP) 1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, дифосфатуридина глюкоронизил-трансферазы (UGT)1A1 или UGT2B7, или транспортеров Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE2-K, MRP2 или MRP4. В лабораторных условиях, долутегравир не индуцирует CYP1A2, CYP3A4 или CYP2B6. Основываясь на указанных данных, долутегравир не повлияет на фармакокинетику лекарственных средств, являющихся субстратами основных ферментов, или транспортеров.

В лабораторных условиях, долутегравир не является субстратом человеческого OATP 1B1, OATP 1B3 или OCT 1.

#### ***Специальные предупреждения***

Несмотря на наличие доказательств эффективного подавления вируса с применением антиретровирусной терапии в отношении существенного сокращения риска передачи инфекции половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Меры предосторожности для предотвращения передачи вируса должны соблюдаться в соответствии с национальными руководящими принципами.

#### Отдельное рассмотрение устойчивости к классу интегразы

При принятии решения в отношении использования долутегравира в присутствии устойчивости к классу интегразы следует принимать во внимание тот факт, что действие долутегравира значительно нарушается в отношении вирусных штаммов, несущих Q148 +  $\geq 2$  вторичные мутации G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Степень, в которой долутегравир обеспечивает дополнительную эффективность в присутствии такой устойчивости к классу интегразы, является неопределенной.

#### Реакции гиперчувствительности

При применении долутегравира поступали сообщения о реакциях гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, системными нарушениями, а иногда и дисфункцией органов, включая тяжелые реакции со стороны печени. Применение долутегравира и других подозрительных агентов должно быть немедленно прекращено, если развиваются признаки и симптомы реакций гиперчувствительности (в том числе, но, не ограничиваясь тяжелой формой сыпи, или сыпью, которая сопровождается увеличенным уровнем ферментов печени, лихорадкой, общим недомоганием, усталостью, болями в мышцах, или суставах, вздутиями, поражениями в ротовой полости, конъюнктивитом, отеком лица,

эозинофилией, отеком Квинке). Должны контролироваться такие клинические показатели, как аминотрансфераза печени и билирубин. Задержка прекращения лечения с применением долутегравира, или других подозреваемых активных веществ, после проявления признаков гиперчувствительности, может привести к опасным для жизни аллергическим реакциям.

#### Синдром иммунной реактивации

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом, в момент введения комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ), может возникнуть воспалительная реакция в отношении бессимптомных, или остаточных оппортунистических патогенов, и вызвать серьезные клинические состояния, или обострение симптомов. Как правило, такие реакции наблюдаются в течение первых нескольких недель, или месяцев после начала КАРТ. Соответствующими примерами являются: цитомегаловирусный ретинит, генерализованные и / или фокальные микобактериальные инфекции и пневмоцистная пневмония Йировеца, вызываемая *Pneumocystis jirovecii*. Необходимо оценить любые воспалительные симптомы, а также начать лечение в случае необходимости. Аутоиммунные заболевания (например, болезнь Грейвса) также, как сообщалось, возникают в условиях иммунной реактивации, однако, указанное время для возникновения является более переменным, и такие явления могут возникнуть через много месяцев после начала лечения.

Биохимическая оценка печени, соответствующая синдрому иммунной реактивации, была исследована на некоторых со-инфицированных пациентов с гепатитом В и / или С в начале терапии с применением долутегравира. Мониторинг биохимических показателей печени рекомендуется пациентам, со-инфицированным гепатитом В и/ или С. Особое внимание необходимо уделить при иницировании, или поддержании эффективной терапии против гепатита (со ссылкой на принципы лечения), когда терапия на основе долутегравира иницируется для пациентов с сочетанной инфекцией.

#### Инфекции, вызываемые условно-патогенными организмами

Пациентов следует информировать в отношении того, что терапия с применением долутегравира, или любая другая антиретровирусная терапия не лечит ВИЧ-инфекцию, а также, что инфекции, вызываемые условно-патогенными организмами, и другие осложнения ВИЧ-инфекции могут по-прежнему развиваться. Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным клиническим наблюдением врачей, обладающих опытом в лечении данных заболеваний, связанных с ВИЧ.

#### Лекарственные взаимодействия

Необходимо избегать факторов, которые снижают воздействие долутегравира, в присутствии устойчивости к классу интегразы. Они включают в себя совместное применение продуктов, которые снижают воздействие долутегравира (например, антацидные средства, содержащие магний / алюминий, пищевые добавки, содержащие железо и кальций, поливитамины и индуцирующие агенты, этраvirин (без стимулированных ингибиторов протеазы), типранавир / ритонавир, рифампицин, зверобой и некоторые противоэпилептические препараты).

Увеличенные концентрации метформина в долутегравире. Корректировку дозы метформина следует учитывать при иницировании и прекращении совместного применения долутегравира с метформином для поддержания гликемического контроля. Метформин выводится почками и, таким образом, имеет важное значение для контроля почечной функции при совместном применении с долутегравиrom. Данная комбинация может увеличить риск лактоацидоза у пациентов с умеренной степенью почечной недостаточности (клиренс креатинина стадии 3a [циклический] 45- 59 мл / мин), а также рекомендуется подход с особой осторожностью. Особое внимание должно быть уделено при снижении дозы метформина.

#### Остеонекроз

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

#### Беременность

Существует ограниченное количество данных в отношении применения долутегравира беременными женщинами. Воздействие долутегравира на человека при беременности неизвестно. В исследованиях репродуктивной токсичности на животных было выявлено, что долутегравир проникает через плаценту. Исследования на животных не указывают на прямые или косвенные вредные последствия в отношении репродуктивной токсичности. Долутегравир не следует назначать женщинам желающим забеременеть. Женщины, которые могут забеременеть, должны использовать эффективную контрацепцию при приеме долутегравира. Долутегравир следует принимать во время беременности, только, если ожидаемая польза оправдывает потенциальный риск для плода.

#### Лактация

Неизвестно, выводится ли долутегравир из организма через материнское молоко. Доступные токсикологические данные на животных показали, что долутегравир выводится через грудное молоко. У кормящих крыс, которые получили единичную дозу 50 мг / кг через 10 дней после родов, долутегравир был обнаружен в молоке в концентрациях, превышающих обычные концентрации в крови. ВИЧ-инфицированным женщинам не рекомендуется кормить грудью своих младенцев при любых обстоятельствах для того, чтобы избежать передачи ВИЧ-инфекции.

### Фертильность

Данные о воздействии долутегавира на фертильность человека, как мужчин, так и женщин, отсутствуют. Исследования на животных указывают на отсутствие воздействия долутегавира на фертильность мужчин, или женщин.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами*

Пациенты должны быть проинформированы о том, что во время лечения с применением долутегавира может возникать головокружение. Необходимо также учитывать клиническое состояние пациента и профиль неблагоприятных реакций долутегавира при рассмотрении способности пациента управлять транспортными средствами, или работать с механизмами.

## **Рекомендации по применению**

### ***Режим дозирования***

Тивикай должен назначаться только врачами, обладающими опытом в лечении ВИЧ-инфекции.

### Дозировка

#### *Взрослые*

*Для пациентов, инфицированных ВИЧ-1 без документально подтвержденной, или клинически подозреваемой устойчивости к классу интегразы*

рекомендованная доза долутегавира составляет 50 мг (одна таблетка) один раз в день перорально.

Данной группе пациентов Тивикай необходимо принимать два раза в день при совместном применении с некоторыми лекарственными средствами (например, эфавиренз, невирапин, типранавир / ритонавир, или рифампицин). Пожалуйста, обратитесь к разделу 4.5.

*Для пациентов, инфицированных ВИЧ-1, с указанной устойчивостью к классу интегразы*

*(подтверждённой документально, или подозреваемой клинически)*

рекомендованная доза долутегравира составляет 50 мг (одна таблетка) два раза в день.

При наличии документально подтверждённой устойчивости, которая включает Q148 + G140A/C/S, E138A/K/T, L74I, моделирование предполагает, что увеличение дозы может рассматриваться для пациентов с ограниченными вариантами лечения (менее 2 активных агентов) в связи с усиленной устойчивостью нескольких классов. ≥2 вторичные мутации

Решение о применении долутегравира такими пациентами следует принимать на основании диаграммы устойчивости интегразы.

Совместного применения Тивикай с некоторыми лекарственными средствами в данной группе пациентов следует избегать (например, эфавиренз, невирапин, типранавир / ритонавир, или рифампицин).

#### *Подростки в возрасте 12 лет и старше*

Для подростков (в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела не менее 40 кг), инфицированных ВИЧ- 1, без устойчивости к классу интегразы, рекомендуемая доза долутегравира составляет 50мг один раз в день. При наличии устойчивости ингибитора интегразы, данных по рекомендации применения дозировок долутегравира подростками недостаточно. Особые группы пациентов

#### *Дети в возрасте от 6 до 12 лет*

Для таких пациентов, инфицированных ВИЧ-1, без устойчивости к классу интегразы, рекомендуемая доза долутегравира (в возрасте от 6 до 12 лет и с массой тела не менее 15 кг) определяется по массе тела ребёнка. При наличии устойчивости ингибитора интегразы, данных по рекомендации применения дозировок долутегравира детям недостаточно. Рекомендации по дозировке в соответствии с массой тела представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Рекомендации по дозировке для детей**

<b>Масса тела (кг)</b>	<b>Доза</b>
От 15 до 20	20 мг один раз в день (принимается в виде двух таблеток по 10 мг)
От 20 до 30	25 мг один раз в день
От 30 до 40	35 мг один раз в день (принимается в виде одной таблетки 25 мг и одной таблетки 10 мг)
40 или более	50 мг один раз в день

Следует соблюдать конкретные рекомендации по дозировке в отношении таблеток 10 мг, как указано в таблице 1. Следовательно, дозу 50 мг один раз в день не следует назначать в виде пяти таблеток по 10 мг.

#### *Пожилые пациенты*

Имеется ограниченное количество данных по применению долутегавира пациентами в возрасте 65 лет и старше. Не имеется никаких доказательств того, что пожилым пациентам требуются иные дозы, нежели молодым взрослым пациентам.

#### *Почечная недостаточность*

Для пациентов с легкой, умеренной, или тяжелой степенью почечной недостаточности регулировка дозы не требуется (клиренс креатинина  $<30$  мл / мин, не находящиеся на диализе). Доступные данные в отношении субъектов, находящихся на диализе, отсутствуют, хотя в данной группе пациентов различий в фармакокинетике не ожидается.

#### *Печеночная недостаточность*

Для пациентов с мягкой и умеренной степенью печеночной недостаточности регулировка дозы не требуется (тяжесть печеночной недостаточности согласно классификации Child в модификации Pugh класса А или В). Доступные данные в отношении пациентов с тяжелой формой печеночной недостаточности отсутствуют (тяжесть печеночной недостаточности согласно классификации Child в модификации Pugh класса А); таким образом, таким пациентам следует принимать долутегавир с осторожностью.

#### *Педиатрические пациенты*

Безопасность и эффективность Тивикай для детей в возрасте младше 6 лет, или с массой тела менее 15 кг, еще не установлена. При наличии устойчивости к ингибитору интегразы, имеется недостаточно данных, чтобы рекомендовать дозу Тивикай для детей и подростков. Имеющиеся в настоящее время данные описаны в разделе нежелательные реакции, фармакодинамические свойства и фармакокинетические свойства, но никаких рекомендаций в отношении дозировки не представлено.

### ***Метод и путь введения***

#### **Способ применения**

Пероральное применение.

Тивикай можно принимать, как во время еды, так и отдельно. В присутствии устойчивости класса интегразы, Тивикай предпочтительно принимать во время еды, чтобы повысить уровень воздействия (в частности, для пациентов с Q148 мутациями).

#### ***Частота применения с указанием времени приема***

#### ***Способ применения***

Пероральное применение.

Тивикай можно принимать, как во время еды, так и отдельно. В присутствии устойчивости класса интегразы, Тивикай предпочтительно принимать во время еды, чтобы повысить уровень воздействия (в частности, для пациентов с Q148 мутациями).

#### ***Длительность лечения***

Тивикай должен назначаться только врачами, обладающими опытом в лечении ВИЧ-инфекции.

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

В настоящее время представлен ограниченный опыт в отношении передозировки долутегавира.

Ограниченный опыт при применении отдельных высоких доз (до 250 мг здоровыми субъектами) не выявил никаких конкретных симптомов, или признаков, кроме тех, которые перечислены в перечне неблагоприятных реакций.

Дальнейшее лечение должно осуществляться в соответствии с клиническими показаниями, или на основании рекомендаций национального токсикологического центра, при наличии. Специфического лечения передозировки долутегавира не существует. В случае передозировки, пациент должен подвергаться поддерживающей терапии с соответствующим контролем, если это необходимо. В связи с тем, что долутегавир обладает высокими показателями связывания с белками плазмы, маловероятно, что он в значительной степени будет выводиться посредством диализа.

#### ***Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата***

Если пациент пропускает дозу Тивикай, ему необходимо принять Тивикай, как можно скорее, приняв следующую дозу в течение 4 часов. Если очередная доза была принята в течение 4 часов, пациент не должен принимать пропущенную дозу, а просто возобновить обычное применение доз по графику.

***Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.***

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

#### **Краткое описание профиля безопасности**

Профиль безопасности представлен на основании объединенных данных, полученных из клинических исследований фазы Ib и III, с участием 1222 пациентов, ранее не принимавших лечение, 357 пациентов, получавших лечение, не подвергавшихся воздействию ингибиторов интегразы, и 264

пациентов, у которых ранее была выявлена неэффективность лечения, которое включало применение ингибиторов интегразы (включая сопротивление класса интегразы). Наиболее тяжелой побочной реакцией, отмеченной у конкретного пациента, была реакция гиперчувствительности, которая включала сыпь и серьезные последствия в отношении печени. Наиболее часто возникающими побочными реакциями во время лечения были тошнота (13%), диарея (18%) и головная боль (13%).

Профиль безопасности был схож у различных популяций пациентов, упомянутых выше.

Неблагоприятные реакции, которые считаются вероятно связанными с долутегравиром, перечислены с указанием систем организма, классов органов и абсолютной частоты. Частота определяется как: *очень часто* ( $>1/10$ ), *часто* (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), *нечасто* (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), *редко* (от  $>1/10000$  до  $<1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ ).

*Очень часто*

- головная боль
- тошнота, диарея

*Часто*

- бессонница, нарушение сна
- депрессия
- головокружения
- рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота
- сыпь, зуд кожи
- утомляемость
- увеличение уровня аланинаминотрансферазы (Алт) и/или аспартатаминотрансферазы (Аст)
- увеличение уровня креатинфосфокиназы (КФК)

*Нечасто*

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

*Редко*

- реакции гиперчувствительности, синдром реактивации иммунитета
- гепатит

\*\* см. ниже в разделе «Описание отдельных побочных реакций».

Описание отдельных побочных реакций

*Изменения в лабораторных биохимических показателях*

Увеличение уровня креатинина в сыворотке возникло в течение первой недели лечения с применением долутегравира и оставалось стабильным через 48 недель. Среднее изменение от базового показателя 9.96 мкмоль/л наблюдалось после 48 недель лечения. Увеличение уровня креатинина было сопоставимо по различным фоновым схемам. Данные изменения не считаются клинически значимыми, так как они не отражают изменение в скорости клубочковой фильтрации.

#### *Сопутствующая инфекция гепатита В или С*

В исследовании фазы III было разрешено допустить к участию пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и / или С при условии, что базовые результаты химических анализов печени не превышали верхний нормальный предел показателей (ULN) в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и / или С был схож с профилем, наблюдаемым у пациентов без сопутствующей инфекции гепатита В, или С, хотя нарушения уровня AST и ALT были выше в подгруппе пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и / или С по сравнению со всеми остальными группами лечения. Увеличение показателей химического анализа печени при наличии синдрома восстановления иммунитета наблюдалось у некоторых пациентов с сопутствующей инфекцией гепатита В и / или С в начале терапии с применением долутегравира, особенно у тех пациентов, у которых терапия против гепатита была отменена.

#### *Синдром иммунной реакции*

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала комбинированной антиретровирусной терапии (КАРТ) могут возникнуть воспалительные реакции при наличии бессимптомных инфекций, или инфекций, вызванных остаточными условно- патогенными организмами. Также сообщалось об аутоиммунных нарушениях (таких, как болезнь Грейвса); тем не менее, сообщаемое время начала проявления таких реакций является более переменным, и данные явления могут возникнуть через много месяцев после начала лечения.

#### Педиатрические пациенты

Основываясь на имеющихся ограниченных данных в отношении подростков (в возрасте от 6 лет до менее, чем 18 лет, и с массой тела не менее 15 кг), не было выявлено никаких дополнительных типов побочных реакций, помимо тех, которые наблюдаются при исследованиях среди взрослого населения.

**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» РГУ «Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан»  
<http://www.ndda.kz>

Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности ЛП.

### **Дополнительные сведения**

#### ***Состав лекарственного препарата***

Одна таблетка содержит

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

*вспомогательные вещества*: D-маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, повидон K29/32, натрия крахмала гликолят, вода очищенная, натрия стеарилфумарат

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

#### ***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

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

### **Форма выпуска и упаковка**

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

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

### **Срок хранения**

5 лет

Не применять по истечении срока годности!

### ***Условия хранения***

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

**Производитель**

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед (Глаксо Вэлком Оперэйшенс), Великобритания  
(Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Великобритания)  
Тел: +44 1920 463 993  
[www.gsk.com](http://www.gsk.com)

**Держатель регистрационного удостоверения**

ViiV Healthcare UK Limited, Великобритания  
(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, Великобритания)  
Тел: +44(0)20 8380 6200  
факс: +44(020) 8380 6601  
[www.viivhealthcare.com](http://www.viivhealthcare.com)

*«Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний ViiV Healthcare»*

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан**

Товарищество с ограниченной ответственностью "ГСК Казахстан"  
Казахстан, город Алматы, Медеуский район, проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 273, почтовый индекс 050059  
Номер телефона: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96  
Номер факса: + 7 727 258 28 90  
Адреса электронной почты: [EAEU.PV4customers@gsk.com](mailto:EAEU.PV4customers@gsk.com) (безопасность),  
[kaz.med@gsk.com](mailto:kaz.med@gsk.com) (жалобы на качество, запросы медицинской информации)