

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛП 002536 - 160714

СОГЛАСОВАНО

**ТИВИКАЙ® / TIVICAY®**

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Тивикай® / Tivicaй®.

Международное непатентованное наименование: долутегравир / dolutegravir.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

**СОСТАВ**

Каждая таблетка содержит:

Компонент	Количество (мг)
<b>Ядро таблетки</b>	
<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
<b>Номинальная масса таблетки</b>	<b>309,0</b>

Состав Опадрай 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*

Долутеграvir 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. *In vitro* долутеграvir медленно отделяется от активного участка 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, отмечалось быстрое и дозозависимое противовирусное действие. Средние снижения РНК ВИЧ-1 на 11 день по сравнению с исходной концентрацией составили 1,5, 2,0 и 2,5 log<sub>10</sub> 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<sub>50</sub> (концентрация, ингибирующая репликацию на 50 %) 0,51 нМ и 0,53 нМ, соответственно. В клетках MT-4, инфицированных штаммом ПИВ ВИЧ-1 и инкубированных с долутегравиrom в течение 4 или 5 дней, были получены IC<sub>50</sub> 0,71 и 2,1 нМ. В двух биохимических тестах *in vitro* по переносу цепей ДНК с использованием очищенной интегразы ВИЧ-1 и предварительно обработанного субстрата ДНК были получены IC<sub>50</sub> 2,7 нМ и 12,6 нМ.

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

лабораторных штаммов, со средней IC50 0,52 нМ. В анализе на 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 IC50 составило 0,20 нМ, а значения IC50 варьировались от 0,02 до 2,14 нМ для ВИЧ-1, в то время как для изолятов ВИЧ-2 среднее геометрическое IC50 составило 0,18 нМ, а значения IC50 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* оценка проводилась в сочетании со ставудином, абакавиром, эфавирензем, 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 на сыворотку крови и белки сыворотки крови человека***

Исследования *in vitro* подтвердили 75-кратное изменение (КИ) IC50 долутегравира в присутствии 100 % сыворотки крови человека (методом экстраполяции), а IC90, скорректированная с учетом связывания белками (РА-IC90), в МКПК составила 64 нг/мл. Устойчивая концентрация долутегравира после применения разовой дозы 50 мг у пациентов, ранее не принимавших ингибиторы интегразы (ИИ), составила 1,20 мкг/мл и, таким образом, была в 19 раз выше установленной РА-IC90.

#### ***Устойчивость in vitro***

**Изоляты дикого типа ВИЧ-1:** в течение 112-дневного пассажа штамма П1В 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 NL-432 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 ингибиторам интегразы:** 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 направленного мутагенеза. Долутегравир 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 Т66А/І/К, Е92Q/V, Y143С/Н/R, Q148Н/К/R и N155Н, в то время как для ралтегравира и элвитегравира она проявилась в отношении 17/28 и 11/21 тестируемых мутантных вирусов с КИ < 5, соответственно. Кроме того, из 32 мутантных вирусов, устойчивых к ингибиторам интегразы с 2 или более заменами, 23 из 32 продемонстрировали КИ < 5 для долутегравира по сравнению с КИ < 5 для 4 из 32 для ралтегравира и КИ < 5 для 2 из 25 тестируемых вирусов для элвитегравира.

**Штаммы ВИЧ-2, устойчивые к ИнИ:** вирусы были получены путем направленного мутагенеза изолятов ВИЧ-2, выделенных у инфицированных ВИЧ-2 пациентов, которые получали ралтегравир 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 долутегравира составило < 5 против 4 вирусов ВИЧ-2 (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G и E92Q/T97A/N155H/S163D); для E92Q/N155H КИ долутегравира составило 8,5, а для G140S/Q148R КИ долутегравира составило 17. Долутегравир, ралтегравир и элвитегравир проявили одинаковую активность против ВИЧ-2 с направленной мутацией с S163D как и в отношении дикого типа, а для остальных мутантных вирусов ВИЧ-2 диапазоны КИ ралтегравира составили 6,4–420, а диапазоны КИ элвитегравира составили 22–640.

**Клинические изоляты у пациентов с вирусологической неэффективностью лечения ралтегравиром:** 30 клинических изолятов с генотипической и фенотипической устойчивостью к ралтегравиру (медиана КИ > 81) исследовали на чувствительность к долутегравиру (медиана КИ 1,5) путем анализа с помощью Monogram Biosciences PhenoSense. Медиана КИ долутегравира 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 ралтегравиру изолятов, полученных у пациентов, получавших ралтегравир, были проанализированы на чувствительность к долутегравиру путем анализа с помощью Monogram Biosciences PhenoSense. Долутегравир проявил КИ < 10 в отношении 93,9 % из 705 клинических изолятов.

### **Устойчивость *in vivo*: пациенты, не принимавшие ИнИ**

Не отмечалось мутаций резистентности к ИнИ или связанной с лечением устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (НИОТ) основной терапии у ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали 50 мг препарата Тивикай® 1 раз в сутки (исследования SPRING-1, SPRING-2 и SINGLE). В исследовании SAILING у пациентов, получавших препарат Тивикай® и ранее не получавших ИнИ (n = 354 в группе долутегравира), связанная с лечением устойчивость к ИнИ наблюдалась на 48 неделе у 4 из 17 пациентов с вирусологической неэффективностью, получающих долутеграбир. 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 препарат Тивикай® (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 31 пациента для анализа имелись парные данные по исходной и PDVF-устойчивости, и у 16/31 (52 %) отмечались мутации, связанные с лечением. Наблюдались следующие связанные с лечением мутации или сочетания мутаций: L74L/M (n = 1), E92Q (n = 2), T97A (n = 8), E138K/A (n = 7), 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 16 пациентов с мутациями вируса, связанными с лечением, исходно или в анамнезе имелась мутация Q148.

### **Влияние на показатели 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. Долутеграбир не вызывал удлинения интервала QT в течение 24 часов после приема препарата. После коррекции по исходным показателям ЭКГ и приему плацебо максимальное среднее изменение QT, основанное на коррекции по формуле Fridericia (QTcF), составило 1,99 мс (верхняя граница 1-стороннего 95 % доверительного интервала — 4,53 мс).

### **Влияние на функцию почек**

Влияние препарата Тивикай® 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 препарата Тивикай® 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 долутегравира в течение первой недели лечения, соответствующее снижению, которое наблюдалось в клинических исследованиях. При приеме в обеих дозах долутегравира не оказал значительного влияния на СКФ либо ЭПП. Эти данные подтверждают исследования *in vitro*, которые позволяют предположить, что небольшие повышения креатинина, наблюдаемые в клинических исследованиях, вызваны непатологическим ингибированием переносчика органических катионов 2 (ОСТ2) в проксимальных почечных канальцах, что обуславливает канальцевую секрецию креатинина.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетика долутегравира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных пациентов одинакова. Вариабельность фармакокинетики долутегравира 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 ( $C_{tr}$ ) — от 30 до 65 %. Вариабельность фармакокинетики долутегравира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Индивидуальная вариабельность показателей фармакокинетики была ниже вариабельности между индивидуумами.

### **Всасывание**

Долутегравира быстро абсорбируется после приема внутрь, медиана времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) достигается через 2–3 часа после приема дозы в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной формы. После приема внутрь препарат Тивикай® в таблетках в целом проявлял нелинейную фармакокинетику, с менее чем дозозависимым повышением плазменной экспозиции с 2 до 100 мг, однако повышение экспозиции долутегравира пропорционально дозе в интервале с 25 мг до 50 мг.

Препарат Тивикай® можно принимать независимо от приема пищи. Пища повышает степень и снижает скорость абсорбции долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от содержания пищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров  $AUC_{(0-\infty)}$  долутегравира повышалась на 33 %, 41 % и 66 %,  $C_{\max}$  снижалась 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 долутегравира не установлена.

#### *Распределение*

Согласно данным, полученным *in vitro*, долутегравиры в значительной степени (приблизительно на 99,3 %) связываются с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения ( $V_d/F$ ) после приема внутрь суспензии составляет приблизительно 12,5 л. Связывание долутегравира 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 долутегравира в плазме крови составляет приблизительно 0,2–1,1 % у здоровых добровольцев, 0,4–0,5 % у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, 0,8–1,0 % у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени, и 0,5 % у пациентов, инфицированных ВИЧ-1.

Долутегравиры проникает в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ). У 12 ранее не получавших лечение пациентов, получавших схему долутегравиры и абакавиры / ламивудин в течение 16 недель, средняя концентрация долутегравира 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 долутегравира в ЦСЖ к 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»).

Долутегравиры обнаруживаются в мужских и женских половых путях.  $AUC$  в цервикально-вагинальной жидкости, цервикальной и вагинальных тканях составила 6–10 % от таковой в плазме крови в равновесном состоянии.  $AUC$  в семенной жидкости составила 7 %, а в тканях прямой кишки — 17 % от таковой в плазме крови в равновесной концентрации.

### Метаболизм

Долутегравир главным образом метаболизируется уридиндифосфат-глюкокорозилтрансферазой (УДФ-ГТ)1A1 с незначительным компонентом изофермента СYP3A (9,7 % общей принятой дозы в исследовании баланса массы у людей). Долутегравир является основным соединением, циркулирующим в плазме крови. Долутегравир незначительно выводится через почки в неизменном виде (< 1 % дозы). 53 % общей дозы, принятой внутрь, выводится в неизменном виде через кишечник. Неизвестно, объясняется это полным или частично 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 долутегравира (18,9 % общей дозы), N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем окисления бензильного углерода (3,0 % общей дозы).

### Выведение

Конечный период полувыведения долутегравира 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 подростка в возрасте от 12 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусное лечение, данные фармакокинетики долутегравира у 10 детей показали, что суточная доза 50 мг долутегравира приводила к такой же экспозиции долутегравира у детей и подростков, как и у взрослых, которые получали 50 мг долутегравира 1 раз в сутки.

#### Фармакокинетические параметры у детей (n=10)

Возраст / масса тела	Доза препарата Тивикай®	Оценка фармакокинетических параметров долутегравира среднее геометрическое (КВ)		
		AUC <sub>(0-24)</sub> мкг·ч/мл	C <sub>max</sub> мкг/мл	C <sub>24</sub> мкг/мл
от 12 до < 18 лет, массой тела ≥ 40 кг <sup>1</sup>	50 мг 1 раз в сутки <sup>1</sup>	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

<sup>1</sup> Один пациент с массой тела 37 кг получал долутегравир 35 мг 1 раз в сутки.

#### *Пациенты пожилого возраста*

Групповой фармакокинетический анализ долутегравира с использованием данных, полученных у взрослых, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на параметры фармакокинетики долутегравира.

Данные фармакокинетики долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

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

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Долутеграви́р метаболизируется и выводится, главным образом, печенью. В исследовании, в котором сравнивали 8 пациентов с печеночной недостаточностью 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 печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции дозы. Влияние печеночной недостаточности 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 долутеграви́ра 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 долутеграви́ра, клиренс долутеграви́ра 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 фармакокинети́ки долутеграви́ра.

### *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. Групповой фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы 2b и Фазы 3 с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на фармакокинетику долутегравира.

### *Раса*

Групповой фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы 2b и Фазы 3 с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расы на воздействие долутегравира. Доказано, что фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь представителями Японии аналогична фармакокинетику у западных народностей (представители США).

### *Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита В и/или С*

Групповой 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 препарата, одновременный прием с дофетилидом, 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<sup>®</sup>, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай<sup>®</sup>.

## **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### **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 долутегравир 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 долутегравир 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 и 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 и типранавиром в сочетании с ритонавиром.

#### *Пропуск приема препарата*

Если пациент пропустил прием препарата Тивикай<sup>®</sup>, 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 графику.

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

Рекомендованная доза препарата Тивикай<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИНИ.

#### **Особые группы пациентов**

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

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

##### *Пациенты пожилого возраста*

Данные о применении препарата Тивикай<sup>®</sup> 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 почечной недостаточностью 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 печеночной недостаточностью легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы. Отсутствуют данные относительно пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органной 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). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата.

### Частота встречаемости побочных действий

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

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

#### *Нарушения со стороны психики*

Часто: бессонница.

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

Очень часто: головная боль.

Часто: головокружение, необычные сновидения.

#### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

Очень часто: тошнота, диарея.

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

Нечасто: 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 показатели*

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. 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 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 асимптоматические повышения активности КФК.

### **Применение у детей**

На основании ограниченных данных, доступных у детей 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 3 пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С включали, 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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 национальных токсикологических центров, 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 P<sub>450</sub> CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, УДФ-ГТ1А1 или УДФ-ГТ2В7, либо переносчиков Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1 или MRP2. *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, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, теллапревир и пероральных контрацептивов, содержащих норгестимат и этинилэстрадиол.

*In vitro* долутеграви́р ингибировал почечный OAT2. На основании этих наблюдений сделано заключение, что долутеграви́р может повышать концентрации лекарственных средств в плазме крови, выведение которых зависит от OAT2 (дофетилид, метформин) (см. таблицу 1).

### Влияние других средств на фармакокинетику долутеграви́ра

Долутеграви́р выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутеграви́р также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4, Pgp и

BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты, теоретически могут снижать концентрацию долутегравира 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, СYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови (см. таблицу 1).

Эфавиренз, невирапин, рифампицин и типранавир в сочетании с ритонавиром значительно снижали концентрации долутегравира в плазме крови и, поэтому необходима коррекция дозы препарата Тивикай® до 50 мг 2 раза в сутки. Этравирин также снижал концентрации долутегравира в плазме крови, но эффект этравирина ослаблялся одновременным применением ингибиторов СYP3A4 лопинавира / ритонавира, дарунавира / ритонавира, и ожидается, что он ослабляется атазанавиром / ритонавиром. Таким образом, при одновременном применении долутегравира с этравирином и лопинавиром / ритонавиром, дарунавиром / ритонавиром, либо атазанавиром / ритонавиром коррекции дозы долутегравира не требуется.

Другой индуктор, фосампренавир, в сочетании с ритонавиром, снижал концентрации долутегравира в плазме крови, но коррекции дозы препарата Тивикай® не требуется. Необходимо соблюдать осторожность и осуществлять клиническое наблюдение при назначении данных комбинаций пациентам с устойчивостью к ингибиторам интегразы (см. таблицу 1). Исследование взаимодействия с ингибитором УДФ-ГТ1А1, атазанавиром, не показало клинически значимого повышения концентраций долутегравира в плазме крови. Тенофовир, ритонавир, лопинавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, преднизон, рифабутин 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.

Ряд взаимодействий с другими лекарственными препаратами представлен 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**

<b>Класс сопутствующего лекарственного препарата:</b>	<b>Влияние на концентрацию долутегравира либо сопутствующего</b>	<b>Комментарии</b>

наименование лекарственного препарата	лекарственного препарата	
<b>Противовирусные препараты для лечения ВИЧ-1</b>		
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: этравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>τ</sub> ↓ 88 % этравирин ↔	Этравирин снижал концентрацию долутегравира в плазме крови, что может привести к утрате вирусологического ответа и возможной устойчивости перед долутегравиром. Не следует принимать препарат Тивикай® с этравирином без одновременного применения дарунавира / ритонавира или лопинавира / ритонавира.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 % эфавиренз ↔	Эфавиренз снижал концентрацию долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с эфавирензом рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. При возможности пациентам с устойчивостью к ИНИ следует применять альтернативные комбинации, не включающие эфавиренз.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: невирапин	Долутегравир ↓	Одновременное применение с невирапином не изучалось, но может привести к снижению концентрации долутегравира в плазме крови из-за индукции фермента. Влияние невирапина на экспозицию долутегравира, вероятно, такое же либо меньше влияния эфавиренза. При одновременном применении с невирапином рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие невирапин, пациентам с устойчивостью к ИНИ.
Рилпивирин	Долутегравир ↔	Не требуется коррекции дозы.

	AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 13 % C <sub>τ</sub> ↑ 22 % рилпивирин ↔	
Ингибитор протеазы: атазанавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 49 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 % атазанавир ↔	Атазанавир повышал концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: атазанавир / ритонавир	Долутеграви́р ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 33 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 % атазанавир ↔ ритонавир ↔	Атазанавир / ритонавир повышал концентрацию долутеграви́ра в плазме крови. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: типранавир / ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 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. При возможности пациентам с устойчивостью к ИНИ следует применять альтернативные комбинации, не включающие типранавир / ритонавир.
Ингибитор протеазы: фосампренавир / ритонавир	Долутеграви́р ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % фосампренавир ↔ ритонавир ↔	Фосампренавир / ритонавир снижает концентрации долутеграви́ра, но, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности долутеграви́ра в исследованиях фазы 3. Нет необходимости в коррекции дозы для пациентов, ранее не получавших ИНИ. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие фосампренавир / ритонавир, пациентам с устойчивостью к ИНИ.
Ингибитор протеазы:	Долутеграви́р ↔	Данное взаимодействие не исследовалось. Несмотря на то, что

нелфинавир		он является ингибитором СУР3А4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов, повышение не ожидается. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: лопинавир / ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↔ C <sub>τ</sub> ↔ 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 ↓ 32 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 %	Дарунавир / ритонавир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: тенофовир	Долутегравир ↔	Тенофовир не изменял концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: лопинавир / ритонавир + этравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 10 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 % лопинавир ↔ ритонавир ↔	Лопинавир / ритонавир и этравирин не изменяли концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир / ритонавир + этравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 % дарунавир ↔ ритонавир ↔	Дарунавир / ритонавир и этравирин не изменяли концентрацию долутегравира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Телапревир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 25 % C <sub>max</sub> ↑ 19 % C <sub>τ</sub> ↑ 37 % Телапревир ↔ (исторический контроль) (ингибирование фермента СУР3А)	Не требуется коррекции дозы.
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7 % C <sub>max</sub> ↑ 5 %	Не требуется коррекции дозы.

	$C_t \uparrow 8\%$	
<b>Другие средства</b>		
Дофетилид	Дофетилид $\uparrow$	Одновременное применение с долутегравиром может повысить концентрацию дофетилида в плазме крови путем ингибирования переносчика OAT2; одновременное применение не исследовалось. Одновременное применение долутегравира и дофетилида противопоказано из-за возможной опасной для жизни токсичности, вызываемой высокой концентрацией дофетилида.
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал Карбамазепин Препараты зверобоя продырявленного	Долутегравир $\downarrow$	Одновременное применение с данными индукторами метаболизма не изучалось, но может снизить концентрацию долутегравира в плазме крови. Следует избегать одновременного применения с препаратом Тивикай®.
Азоловые противогрибковые препараты Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долутегравир $\leftrightarrow$ (Не изучено)	Не требуется коррекции дозы. На основании данных, полученных при применении других ингибиторов CYP3A4, выраженное повышение концентрации не ожидается.
Антациды, содержащие поливалентные катионы (например, Mg, Al)	Долутегравир $\downarrow$ AUC $\downarrow 74\%$ $C_{max} \downarrow 72\%$ $C_{24} \downarrow 74\%$	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 $\downarrow$ AUC $\downarrow 39\%$ $C_{max} \downarrow 37\%$ $C_{24} \downarrow 39\%$	Долутегравир рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме с пищей, долутегравир можно

		принимать одновременно с препаратами кальция.
Препараты железа	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 57 % C <sub>24</sub> ↓ 56 %	Долутегравир рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме с пищей, долутегравир можно принимать одновременно с препаратами железа.
Поливитаминовый препарат	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C <sub>max</sub> ↓ 35 % C <sub>24</sub> ↓ 32 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Долутегравир рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема поливитаминовых препаратов.
Кортикостероиды Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 6 % C <sub>τ</sub> ↑ 17 %	Не требуется коррекции дозы.
Метформин	Метформин ↑	Одновременное применение препарата Тивикай® может повысить концентрации метформина в плазме крови путем ингибирования переносчика OCT2; одновременное применение не исследовалось. Рекомендуется проводить тщательный контроль в начале и в конце одновременного применения.
Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C <sub>max</sub> ↓ 43 % C <sub>τ</sub> ↓ 72 %	Рифампицин снижает концентрацию долутегравира в плазме крови. При одновременном применении с рифампицином рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. По мере возможности пациентам с устойчивостью к ИНИ следует применять альтернативные рифампицину препараты.
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C <sub>max</sub> ↑ 16 % C <sub>τ</sub> ↓ 30 % (индукция ферментов УДФ-ГТ1А1 и СУР3А)	Не требуется коррекции дозы.

Пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол и норгестромин)	Эффект долутегравира: этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3 % C <sub>max</sub> ↓ 1 % C <sub>τ</sub> ↑ 2 % Эффект долутегравира: норгестромин ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 7 %	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®.
Метадон	Эффект долутегравира: Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C <sub>max</sub> ↔ 0 % C <sub>τ</sub> ↓ 1 %	Долутегравир не изменяет концентрации метадона в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы метадона при одновременном применении с препаратом Тивикай®.

Сокращения: ↑ — повышение; ↓ — снижение; ↔ — отсутствие значительных изменений; C<sub>max</sub> — наблюдаемый максимум концентрации, C<sub>τ</sub> — 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, 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. Промедление в прекращении лечения препаратом Тивикай® либо другими лекарственными препаратами, которые могли бы вызвать подобные реакции, после развития реакций гиперчувствительности может привести к состояниям, опасным для жизни.

### ***Синдром восстановления иммунитета***

У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом во время начала АРТ может возникнуть воспалительная реакция на асимптоматические 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 jirovecii* (*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***

Не рекомендуется одновременное применение препарата Тивикай® и этравирина, если пациент не получает одновременно атазанавир / ритонавир, лопинавир / ритонавир или

дарунавир / ритонавир (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Рекомендованная доза препарата Тивикай<sup>®</sup> составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензем, невирапином, типранавиром / ритонавиром или рифампицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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

Препарат Тивикай<sup>®</sup> может повышать концентрации метформина. Необходимо осуществлять наблюдение за пациентами во время терапии, и может потребоваться коррекция доз метформина (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<sup>®</sup> на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных явлений препарата Тивикай<sup>®</sup> 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 термозапечатаваемой 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 Вэлком 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, Брентфорд, 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 «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»



Бакиева О.М.