

ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТИВИКАЙ® / TIVICAY®

Регистрационный номер: ЛП-002536.

Торговое наименование препарата: Тивикай® / Tivicaй®.

Международное непатентованное наименование: долу­тегравир / dolutegravir.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

Каждая таблетка содержит:

Компонент	Количество (мг)
Ядро таблетки	
<i>Находящееся в веществе</i>	
Долутегравир натрия	52,6
(в пересчете на долу­тегравир)	(50,0)
<i>Вспомогательные вещества</i>	
Маннитол	145,4
Целлюлоза микрокристаллическая	60,0
Повидон-K29/32	15,0
Карбоксиметилкрахмал натрия	21,0
Натрия стеари­лфумарат	6,0
Масса ядра таблетки	300,0
<i>Пленочная оболочка</i>	
Опадрай II желтый	9,0
Номинальная масса таблетки	309,0

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

ОПИСАНИЕ

Круглые двояковыпуклые таблетки желтого цвета с выгравированной надписью «SV 57» с одной стороны и «50» — с другой стороны.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
Противовирусные (ВИЧ) средство.
Код АТХ: J05AX12.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Долутегравир ингибирует интегразу ВИЧ, связываясь с активным участком интегразы и блокируя этап переноса шаблн во время интеграции ретровирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), который необходим для цикла репликации ВИЧ. *In vitro* долу­тегравир 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 долу­тегравиром, 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 log10 для 2 мг, 10 мг и 50 мг долу­тегравира при приеме 1 раз в сутки, соответственно. Данный противовирусный ответ поддерживался в течение 3–4 недели с момента приема последней дозы в группе пациентов, принимавших 50 мг долу­тегравира.

Противовирусная активность в клеточной культуре
В моноуклеарных клетках периферической крови (МПКП), инфицированных штаммом BaE ВИЧ-1 либо штаммом NL432 ВИЧ-1, для долу­тегравира были получены IC50 (концентрация, ингибирующая репликацию на 50 %) 0,51 нМ и 0,53 нМ, соответственно. В клетках MT-4, инфицированных штаммом IIB ВИЧ-1 и инкубируемых с долу­тегравиром в течение 4 или 5 дней, были получены IC50 0,71 и 2,1 нМ. В двух биохимических тестах *in vitro* по переносу цепей ДНК с использованием очищенной интегразы ВИЧ-1 и преартеральной обработанного субстрата ДНК были получены IC50 2,7 нМ и 12,6 нМ. В анализе чувствительности вирусной интегразы с использованием участка кодирования интегразы из 13 клинически различающихся изолятов субтипа В долу­тегравир продемонстрировал противовирусную активность, сходную с активностью в отношении лабораторных штаммов, со средней IC50 0,52 нМ. В анализе на МПКП 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 МПКП составила 64 нг/мл. Устойчивая концентрация долу­тегравира после применения разовой дозы 50 мг у пациентов, ранее не принимавших ингибиторы интегразы (ИИИ), 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 IIB 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 (пересеиваемая группа вируса с КИ = 3,1) и G193E (пересеиваемая группа вируса с КИ = 3,2) на 56 день. Дополнительный пассаж субтипов В, С и AVG 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): долу­тегравир 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 ИИИ (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 ИИИ с одной заменой, в том числе T66A/K, E92Q/V, Y143S/N/R, Q148H/K/R и N155H, в то время как для ралтегравира и элвитегравира она проявлялась 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 ИИИ: 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, получающих 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 ИИИ
Не отмечалось мутаций резистентности к ИИИ 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 исследованиях SAILING у пациентов, получавших препарат Тивикай® и ранее не получавших ИИИ (n = 354 в группе долу­тегравира), связанная с лечением устойчивости к ИИИ наблюдалась на 48 неделе у 4 из 17 пациентов с вирусологической неэффективностью, получающих долу­тегравир. У 2 из 4 пациентов наблюдалась уникальная замена R263K в гене интегразы с максимальным КИ 1,93, у 1 пациента наблюдалась полиморфная замена V151V/I интегразы с максимальной FC 0,92, и у 1 пациента была выя изначально мутации интегразы и, как предполагается, он ранее получал ИИИ или был инфицирован устойчивым к ИИИ вирусом.

Устойчивость in vivo: пациенты с устойчивостью к ИИИ
В исследовании VIKING-3 изучали препарат Тивикай® (плюс оптимизированная базовая терапия) у пациентов с имеющейся устойчивостью к ИИИ. 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. Наблюдились 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. Долу­тегравир не вызвал 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 йогесоллом и эффективный почечный плазматок (ЭПП) в пробе с параминогипуратом 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 долу­тегравир 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 (OCT2) 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 1 с участием здоровых добровольцев коэффициент вариации (КВ) среди участников для площади под фармакокинетической кривой («концентрация – время» (AUC) и для максимальной концентрации (C_{max}) варьировал от ~ 20 до 40 %, а концентрация в конце интервала дозирования (C_t) — от 30 до 65 %. Вариабельность фармакокинетики долу­тегравира между участниками была выше у ВИЧ-инфицированных пациентов, чем у здоровых добровольцев. Индивидуальная вариабельность показателей фармакокинетики была ниже вариабельности между индивидуумами.

Всасывание

Долутегравир 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. Линеиность 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–∞) 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 vivo*, долу­тегравир в значительной степени (приблизительно на 99,3 %) связывается с белками плазмы человека. Кажущийся объем распределения (Vd/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. Долутегравир проникает в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ). У 12 ранее не получавших лечение пациентов, получавших схему долу­тегравир и абакавир / 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 IC50, 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»).

Долутегравир обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервика-вагинальной жидкости, цервикальной и вагинальных транях составил 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 уридиendifосфат-глюкокорозилтрансферазой (УДФ-ГТ)A1 с незначительным компонентом изофермента CYP3A (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 глюкоронида долу­тегравира (18,9 % общей дозы), N-деакилированного 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.

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

¹ 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. Долутегравир не исследовался в группе пациентов, находящихся на диализе, тем не менее, различия в фармакокинетике не ожидаются.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Долутегравир 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 долу­тегравира 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 долу­тегравира не исследовалось.

Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты

Нет доказательств того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долу­тегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных образцов, полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у пациентов с генотипами УДФ-ГТ1A1 (n = 7), у которых отмечался слабый метаболизм долу­тегравира, клиренс долу­тегравира был снижен на 32 %, а AUC была на 46 % выше по сравнению с пациентами с генотипами, которые асцицировались с нормальным метаболизмом через УДФ-ГТ1A1 (n = 41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP2A5 и NR112 не был связан с различиями фармакокинетики долу­тегравира.

Пол

На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев (мужчины n = 17, женщины n = 24), обнаружено, что воздействие долу­тегравира несколько выше у женщин (примерно на 20 %), чем у мужчин. 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 фармакокинетка долу­тегравира после однократного приема внутрь представителями Японии аналогична фармакокинетике у западных народностей (представители США).

Коинфекция ВИЧ и вирусное гепатита В и/или С
Групповой фармакокинетический анализ показал, что коинфекция вируса гепатита С не оказывает клинически значимого эффекта на воздействие долу­тегравира. Данные о пациентка 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®, либо лекарственными препаратами, действие которых может измениться под действием препарата Тивикай®.

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 исследовании 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
Лечение 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 ИИИ
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 ИИИ (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 ИИИ.

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®, 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® для пациентов, которые ранее не получали лечение ИИИ (возраст — от 12 до 18 лет, масса тела 40 кг и более) составляет 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай® детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИИИ.

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® детям младше 12 лет или массой тела менее 40 кг.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с 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)

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®, особенно у тех, у кого было отменено лечение гепатита В (см. раздел «Особые указания»).

Пострегистрационные данные

Данные отсутствуют.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Данные о передозировке препарата Тивикай® ограничены. Ограниченный опыт применения более высоких разовых доз (до 250 мг у здоровых добровольцев) не выявил никаких особых симптомов или признаков, кроме описанных в разделе «Обочное 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 долулетегавира с белками плазмы крови, маловероятно, что его значительное количество может быть выведено при помощи диализа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Влияние долулетегавира на фармакокинетику других препаратов
In vitro долулетегавир демонстрирует отсутствие прямого ингибирования либо слабое ингибирование (IC50 > 50 µM) изоферментов системы цитохрома P₄₅₀ CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, УДФ-ГТ1А1 или УДФ-ГТ2В7, либо переносчиков Pgp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 или MRP2. *In vitro* долулетегавир не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. *In vivo* долулетегавир 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, زيدовудин, маравирок, опиоидные анальгетики, антидепрессанты, статины, азольные фунгициды, ингибиторы протонной помпы, препараты для лечения эректильной дисфункции, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир).

В исследованиях взаимодействия с лекарственными препаратами долулетегавир 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* долулетегавир ингибировал почечный OCT2. На основании этих наблюдений сделано заключение, что долулетегавир может повышать концентрации лекарственных средств в плазме крови, выведение которых зависит от OCT2 (дофетилид, метформин) (см. таблицу 1).

Влияние других средств на фармакокинетику долулетегавира
 Долулетегавир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долулетегавир также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4, Pgp и BCRP; поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты, теоретически могут снижать концентрацию долулетегавира 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, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долулетегавира в плазме крови (см. таблицу 1).

Эфавиренз, неврирапин, рифампицин и типранавир в сочетании с ритонавиром значительно снижали концентрации долулетегавира в плазме крови и, поэтому необходима коррекция дозы препарата Тивикай® до 50 мг 2 раза в сутки. Этравирин также снижал концентрации долулетегавира в плазме крови, но эффект этравирина ослаблялся одновременным применением ингибиторов CYP3A4 лопинавира / ритонавира, дарунавир / ритонавира, и ожидается, что он ослабляется атазанавиром / ритонавиром. Таким образом, при одновременном применении долулетегавира с этравиринном и лопинавиром / ритонавиром, дарунавиром / ритонавиром, либо атазанавиром / ритонавиром коррекции дозы долулетегавира не требуется.

Другой индуктор, фосампренавир, в сочетании с ритонавиром, снижал концентрации долулетегавира 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 долулетегавира в плазме крови. Тенофовир, ритонавир, лопинавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир, рилпивирин, боцепревир, теллапревир, преднизон, рифабутин и омепразол не оказали никакого эффекта либо оказали минимальный эффект на фармакокинетику долулетегавира, 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

Класс со­п­у­т­ст­вующего ле­кар­ствен­ного пре­парата: Наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию долулетегавира либо со­п­у­т­ст­вующего ле­кар­ствен­ного пре­парата	Комментарии
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: этравирин	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 71 % C _{max} ↓ 52 % C _t ↓ 88 % этравирин ↔	Этравирин снижал концентрацию долулетегавира в плазме крови, что может привести к утрате вирусологического ответа и возможной устойчивости перед долулетегавиром. Не следует принимать препарат Тивикай® с этравиринном без одновременного применения дарунавир / ритонавира или лопинавира / ритонавира.
Ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: эфавиренз	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 57 % C _{max} ↓ 39 % C _t ↓ 75 % эфавиренз ↔	Эфавиренз снижал концентрацию долулетегавира 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: неврирапин	Долулетегавир ↓	Одновременное применение с неврирапином не изучалось, но может привести к снижению концентрации долулетегавира в плазме крови из-за индукции фермента. Влияние неврирапина на экспозицию долулетегавира, вероятно, такое же либо меньше влияния эфавиренза. При одновременном применении с неврирапином рекомендуемая доза препарата Тивикай® составляет 50 мг 2 раза в сутки. По мере возможности следует применять альтернативные комбинации, не включающие неврирапин, пациентам с устойчивостью к ИНИ.
Рилпивирин	Долулетегавир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % рилпивирин ↔	Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: атазанавир	Долулетегавир ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 49 % C _t ↑ 180 % атазанавир ↔	Атазанавир повышал концентрацию долулетегавира в плазме крови. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: атазанавир / ритонавир	Долулетегавир ↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 33 % C _t ↑ 121 % атазанавир ↔ ритонавир ↔	Атазанавир / ритонавир повышал концентрацию долулетегавира в плазме крови. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: типранавир / ритонавир	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % типранавир ↔ ритонавир ↔	Типранавир / ритонавир снижает концентрации долулетегавира. 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	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % фосампренавир ↔ ритонавир ↔	Фосампренавир / ритонавир снижает концентрации долулетегавира, но, исходя из ограниченных данных, не приводил к снижению эффективности долулетегавира 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: неффинавир	Долулетегавир ↔	Данное взаимодействие не исследовалось. Несмотря на то, что он является ингибитором CYP3A4, исходя из данных, полученных для других ингибиторов, повышение не ожидается. Не требуется коррекции дозы.

Класс со­п­у­т­ст­вующего ле­кар­ствен­ного пре­парата: наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию долулетегавира либо со­п­у­т­ст­вующего ле­кар­ствен­ного пре­парата	Комментарии
Ингибитор протеазы: лопинавир / ритонавир	Долулетегавир ↔ AUC ↔ C _{max} ↔ C _t ↔ лопинавир ↔ ритонавир ↔	Лопинавир / ритонавир не изменял концентрацию долулетегавира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир / ритонавир	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 32 % C _{max} ↓ 11 % C _t ↓ 38 %	Дарунавир / ритонавир не изменял концентрацию долулетегавира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы: тенофовир	Долулетегавир ↔	Тенофовир не изменял концентрацию долулетегавира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: лопинавир / ритонавир + этравирин	Долулетегавир ↔ AUC ↑ 10 % C _{max} ↑ 7 % C _t ↑ 28 % лопинавир ↔ ритонавир ↔	Лопинавир / ритонавир и этравирин не изменяли концентрацию долулетегавира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Ингибитор протеазы: дарунавир / ритонавир + этравирин	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 25 % C _{max} ↓ 12 % C _t ↓ 36 % дарунавир ↔ ритонавир ↔	Дарунавир / ритонавир и этравирин не изменяли концентрацию долулетегавира в плазме крови в клинически значимой степени. Не требуется коррекции дозы.
Теллапревир	Долулетегавир ↑ AUC ↑ 25 % C _{max} ↑ 19 % C _t ↑ 37 % теллапревир ↔ (исторический контроль) (ингибирование фермента CYP3A)	Не требуется коррекции дозы.
Боцепревир	Долулетегавир ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _t ↑ 8 %	Не требуется коррекции дозы.

Другие средства		
Дофетилид	Дофетилид ↑	Одновременное применение с долулетегавиром может повысить концентрацию дофетилида в плазме крови путем ингибирования переносчика OCT2; одновременное применение не исследовалось. Одновременное применение долулетегавира и дофетилида противопоказано из-за возможной опасной для жизни токсичности, вызываемой высокой концентрацией дофетилида.
Окскарбазепин Фенитон Фенобарбитал Карбамазепин Препараты зверобоя продырявленного	Долулетегавир ↓	Одновременное применение с данными индукторами метаболизма не изучалось, но может снизить концентрацию долулетегавира в плазме крови. Следует избегать одновременного применения с препаратом Тивикай®.
Азольные противогрибковые препараты Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долулетегавир ↔ (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)	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 74 % C _{max} ↓ 72 % C ₂₄ ↓ 74 %	Одновременное применение антацидов, содержащих поливалентные катионы, может снизить концентрацию долулетегавира в плазме крови. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения антацидных препаратов, содержащих поливалентные катионы.
Препараты кальция	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 %	Долулетегавир рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих кальций. При приеме с пищей, долулетегавир можно принимать одновременно с препаратами кальция.
Препараты железа	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 %	Долулетегавир рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема препаратов, содержащих железо. При приеме с пищей, долулетегавир можно принимать одновременно с препаратами железа.

Класс со­п­у­т­ст­вующего ле­кар­ствен­ного пре­парата: наименование лекарственного препарата	Влияние на концентрацию долулетегавира либо со­п­у­т­ст­вующего ле­кар­ствен­ного пре­парата	Комментарии
Поливитаминовый препарат	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (комплексное связывание с поливалентными ионами)	Долулетегавир рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема поливитаминовых препаратов.
Кортикостероиды Преднизон	Долулетегавир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 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	Долулетегавир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 43 % C _t ↓ 72 %	Рифампицин снижает концентрацию долулетегавира 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	Долулетегавир ↔ AUC ↑ 5 % C _{max} ↓ 16 % C _t ↓ 30 % (индукция ферментов УДФ-ГТ1А1 и CYP3A)	Не требуется коррекции дозы.
Пероральные контрацептивы (этинилэстрадиол и норгестромин)	Эффект долулетегавира: этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3 % C _{max} ↓ 1 % C _t ↑ 2 % Эффект долулетегавира: норгестромин ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↓ 11 % C _t ↓ 7 %	Долулетегавир 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 долулетегавира: Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C _{max} ↔ 0 % C _t ↓ 1 %	Долулетегавир 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_{max} — наблюдаемый максимум концентрации, C_t — концентрация в конце интервала между приемами лекарственного препарата.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Реакции гиперчувствительности

При применении ИНИ, в том числе препарата Тивикай®, регистрировались реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, нарушением системных показателей и, иногда, нарушением функции органов, в том числе поражением печени. При возникновении признаков или симптомов гиперчувствительности (включая, но не ограничиваясь, сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающаяся повышением температуры, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах, буллезные поражения, поражения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилия, 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 состоянию, 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 jiroveci* (*P. carinii*). Необходимо без промедления оценивать любые воспалительные симптомы и, при необходимости, начинать лечение. Аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, полимиозит и синдром Гийена-Барре) наблюдались на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии и иметь атипичное течение.

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

Оппортунистические инфекции

У пациентов, получающих препарат Тивикай® или другую АРТ, могут развиться 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® составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с эфавирензом, неврирапином, типранавиром / ритонавиром или рифампицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Препарат Тивикай® не следует назначать вместе с антацидами, содержащими поливалентные катионы. Рекомендуется применять препарат Тивикай® за 2 часа до или через 6 часов после применения данных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препарат Тивикай® 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 долулетегавира при наличии резистентности к ИНИ следует учитывать, что при этом значительно уменьшается активность долулетегавира в отношении вирусных штаммов, несущих вторичные мутации Q148 +>2 в участках G140A/C/S, E138A/K/T, L74I. Степень, в которой долулетегавир 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), случай остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг. По 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой во флаконе из полиэтилена высокой плотности, снабженном полиэтиленовой термолапчатываемой пленкой и навинчивающейся крышечкой. 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

«Гласко Вэллком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A. Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

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

«Вив Хелскер Великбритания Лимитед» / Viv 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 «ГласкоСмитКляйн 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

