Инструкция по применению
Тивикай Таблетки 50 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Великобритания
Производитель: ГЛАКСО ВЭЛКОМ
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Долутегравир
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 50 мг

Описание

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

Действующее вещество

Долутегравир

Состав

Каждая таблетка содержит: Компонент Количество (мг) Ядро таблетки: Действующее вещество: Долутегравир натрия (в пересчете на долутегравир) 52,6 (50,0) Вспомогательные вещества: 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 Пленочная оболочка: Опадрай II желтый 9,0 Номинальная масса таблетки 309,0 Состав Опадрая II желтого: Поливиниловый спирт гидролизованный 40,00 Титана диоксид 23,45 Макрогол / полиэтиленгликоль 20,20 Тальк 14,80 Краситель железа оксид желтый 1,55

Форма выпуска

Таблетки

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 (Cmax) — от 30 до 65%. Индивидуальная 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 всасывается после приема внутрь, медиана времени до достижения максимальной концентрации (Tmax) после приема дозы в форме таблеток составляет 2-3 часа. Линейность фармакокинетики долутегравира зависит от дозы и лекарственной фЬрмы. После приема внутрь долугегравир в форме таблеток в целом проявлял нелинейную фармакокинстику, с менее чем дозозависимым повышением плазменной экспозиции с 2 до 100 мг, однако повышение экспозиции долутегравира пропорционально дозе с 25 мг до 50 мг. Долутегравир можно принимать независимо от приема пищи. Пища повышает степень и снижает скорость всасывания долутегравира. Биодоступность долутегравира зависит от содержания нищи: при приеме пищи с низким, умеренным и высоким содержанием жиров AUQ0-∞) долутегравира повышалась на 33 %, 41 % и 66 %, Cmax повышалась на 46 %, 52 % и 67 %, Tmax 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, долутегравир в значительной степени (фиблизителыю на 99,3 %) связывается с белками плазмы крови человека. Кажущийся объем распределения (после приема внутрь в форме суспензии, Vd/F) 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 леченого препарата с клеточными компонентами крови. Свободная фракция долутегравира в плазме крови составляет приблизительно 0.2-1.1% у здоровых добровольцев, приблизительно 0.4-0.5 % у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести, 0.8-1,0% у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени, и 0.5 % у пациентов, инфицированных ВИЧ-1. Долутегравир проникает в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ). У 12 ранее не получавших лечение пациентов, которые принимали долутегравир и абакавир / ламивудин II 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 довязанной концентрацией в

плазме). Соотношение концентрации долутегравира в ЦСЖ к концентрации в плазме крови варьировалось от 0,11 до 2,04 %. Концентрации долугегравира в ЦСЖ превысили IC50, что подтверждает медианное снижение концентрации РНК ВИЧ-1 в ЦСЖ по сравнению с исходной концентрацией на 2.2 log ткклe 2 недель терапии и 3,4 log после 16-иеделыюй терапии (см. подраздел Фармакодинамика»). Дэлутегравир обнаруживается в мужских и женских половых путях. AUC в цервико-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-глюкоронозилтрансферазой УДФ-ГТ1А1 с незначительным компонентом изоферменга CYP3A (9,7% общей принятой дозы в исследовании баланса массы у людей). Долутегравир является основным соединением, циркулирующим в плазме крови, в неизмененном виде незначительно выводится через ночки (< 1 % дозы). 53 % общей дозы, принятой внугрь, выводится в неизмененном виде через кишечник. Неизвестно, объясняется это неполным всасыванием лекарственного препарата или выведением с желчью глюкуронидного конъюгата, который дальше может распадаться до образования родственных соединений в просвете кишечника. 31 % общей дозы, принятой внутрь, выводится через почки в форме эфира глюкуронида долугегравира (18.9% общей дозы). N-деалкилированного метаболита (3,6 % общей дозы) и метаболита, образованного путем с кисления бензилового углерода (3.0 % общей дозы). Выведение Конечный период полувыведения долугегравира составляет около 14 часов, а видимый клиренс (CL/F) — 0,56 л/ч. Особые группы пациентов Дети В педиатрическом исследовании, включавшем 23 ВИЧ-1-инфицированных ребенка и подростка в возрасте от 12 до 18 лет, ранее получавших антиретровирусное лечение, данные фармакокннетики долугегравира у 10 детей показали, что суточная доза 50 мг долутегравира приводила к такой же экспозиции долугегравира у детей и подростков, как у взрослых, которые получали 50 мг долугегравира 1 раз в сутки. Пациенты пожилого возраста Популяционный фармакокинетический анализ долутсгравира с использованием данных, полученных у взрослых, инфицированных ВИЧ-1, показал отсутствие клинически значимого влияния возраста на экспозицию долутегравира. Данные фармакокинетики долутегравира у пациентов старше 65 лет ограничены. Пациенты с нарушением функции почек Почечный клиренс неизмененного лекарственного препарата является второстепенным путем выведения долутегравира. Было проведено исследование фармакокинетики долутегравира у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин). Не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических различий между пациентами с нарушением функции почек тяжелой степени (КК < 30 мл/мин) и з хоровыми добровольцами. Пациентам с нарушением функции почек коррекции дозы не

тэебуется. Долутегравир не исследовался в группе пациентов, находящихся на диализе, тгм не менее, различия в фармакокинетике не ожидаются. Пациенты с нарушением функции печени Долутегравир мстаболизирустся и выводится, главным образом, печенью. В исследовании, в котором сравнивали 8 пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (класс В по шкале Чайлд-Пыо) и 8 здоровых взрослых добровольцев, воздействие вазовой дозы 50 мг долутегравира было одинаковым в двух группах. Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести не требуется коррекции юзы. Влияние нарушения функции печени тяжелой степени на фармакокинетику долутегравира не исследовалось. Полиморфизм ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты Нет доказательств того, что часто встречающиеся полиморфизмы ферментов, метабодизирующих лекарственные препараты, изменяют фармакокинетику долутегравира в клинически значимой степени. В мета-анализе с использованием фармакогеномных ос разцов. полученных в клинических исследованиях с участием здоровых добровольцев, у шциентов с генотипами УДФ-ГТ1А1 (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 ассоциировались с нормальным метаболизмом через УДФ-ГТ1А1 (n = 41). Полиморфизм изоферментов CYP3A4, CYP3A5 и NR112 не был связан с различиями фармакокинетики долутсфавира. Пол На основании данных, полученных в исследовании с участием здоровых добровольцев (мужчины n = 17, женщины n = 24). обнаружено, что воздействие долутегравира нисколько выше у женщин (примерно на 20%), чем у мужчин. Популяционый ф фмакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния пола на экспозицию долутегравира. Раса Популяционный фармакокинетический анализ с использованием совокупных фармакокинетических данных, полученных в клинических исследованиях Фазы IIb и Фазы III с участием взрослых пациентов, не показал клинически значимого влияния расы на экспозицию долутегравира. Доказано, что фармакокинетика долутегравира после однократного приема внутрь представителями Японии аналогична фармакокинетике у западных народностей (представители США). Коинфекция ВИЧ и вирусного гепатита В или С Популяционный фармакокинетический анализ показал, что коинфекция вируса гепатита С не оказывает клинически значимого эффекта па воздействие долутегравира. Данные о гациентах с коинфекцией гепатита В ограничены.

Показания

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

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Тивикай должен проводить врач с опытом лечения ВИЧ-инфекции Препарат Тивикай можно принимать независимо от приема пищи. Взрослые Пациенты, инфицированные ВИЧ-1, без резистентности к ИнИ Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 1 раз в сутки. При одновременном применении с эфавирензом, невирапином, рифампицином или тмпранавиром в сочетании с ритонавиром рекомендуемая доза препарата Тивикай у дшной 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 Тивикаи у таких пациентов должно приниматься с учетом лекарственной устойчивости к ИнИ. У данной категории пациентов следует избегать одновременного применения с эфавирензом, невирапином, рифампицином или типранавиром в сочетании с ритонавиром. Пропуск приема препарата Если пациент пропустил прием препарата Тивикай*, ему следует принять пропущенную дозу как можно скорее, если до приема следующей дозы осталось не менее 4 часов. Если до приема следующей дозы осталось менее 4 часов, пациенту не следует принимать пропущенную дозу, и при этом необходимо возобновить прием препарата согласно схеме приема. Дети в возрасте от 12 до 18 лет и с массой тела 40 кг и более Рекомендованная доза препарата Тивикай для пациентов, которые ранее не получали лечение ИнИ (возраст — от 12 до 18 лет, масса тела 40 кг и более) составляет 50 мг 1 раз в сутки. Недостаточно данных для рекомендации дозы препарата Тивикай детям в возрасте от 12 до 18 лет с резистентностью к ИнИ. Особые группы пациентов Дети в возрасте до 12 лет и с массой тела менее 40 кг Недостаточно данных о безопасности и эффективности для рекомендации дозы препарата Тивикаи детям младше 12 лет или с массой тела менее 40 кг. Пациенты пожилого возраста Данные о применении препарата Тивикай у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничены. Однако отсутствуют данные о необходимости коррекции дозы пожилым щиентам (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»). Пациенты с нарушением функции почек Пациентам с нарушением функции почек легкой, средней или тяжелой степени тяжести (КК <30 мл /мин, не на диализе) не требуется коррекция дозы. Отсутствуют данные для пациентов, находящихся на диализе, но различий в фармакокинетике в данной популяции не ожидается (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»). Пациенты с нарушением функции печени Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести (класс А или В по шкале Чайлд-Пью) не требуется коррекции дозы. Отсутствуют данные относительно пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пьо) (см. раздел «Фармакокинетика» — «Особые группы пациентов»).

Противопоказания

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

Применение при беременности и кормлении грудью

Фертильность Отсутствуют данные о влиянии препарата Тивикай на способность к зачатию у мужчин и ти 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.

Побочные действия

Нежелательные реакции, представленные ниже, установлены в ходе анализа совокупных данных клинических исследований Фаз IIb и III и перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 и < 1/100), редко (≥ 1/10 000 и < 1/1 000) и очень редко (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Частота встречаемости нежелательных реакций Нарушения со стороны иммунной системы Нечасто: реакция гиперчувствительности, синдром восстановления иммунитета. Нарушения психики Часто: бессонница, необычные сновидения, депрессия. Нечасто: суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). Нарушения со стороны нервной системы Очень часто: головная боль, часто: головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта Очень часто: тошнота, диарея, Часто: рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей Нечасто: гепатит. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Часто: сыпь, зуд. Общие расстройства и

нарушения в месте введения Часто: утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные Часто: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинфосфокиназы (КФК). Профиль безопасности был одинаковым в популяциях пациентов, ранее не получавших лечение, пациентов, получавших лечение (и не принимавших ингибиторы интегразы), и пациентов с устойчивостью к ингибиторам интегразы. Описание отдельных побочных эффектов Изменения лабораторных показателей В течение первой недели лечения препаратом Тивикай® отмечалось повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, которое сохранялось в течение 48 недель. Среднее изменение концентрации креатинина на момент 48 недели терапии составляло 9,96 мкмоль/л. Повышение концентрации креатинина было сопоставимо для различных фоновых режимов терапии. Данные изменения не считаются клинически значимыми, поскольку они не отражают изменения скорости клубочковой фильтрации. Синдром восстановления иммунитета На момент начала комбинированной антиретровирусной терапии (кАРТ) у ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом возможно развитие воспалительной реакции на фоне бессимптомных оппортунистических инфекций или их остаточных явлений. Также были зарегистрированы случаи развития аутоиммунных заболеваний (например, болезнь Грейвса) на фоне восстановления иммунитета, однако время первичных проявлений варьировало, и заболевание могло возникать через много месяцев после начала терапии. Применение у детей На основании ограниченных данных о применении у детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет можно сделать заключение об отсутствии дополнительных типов нежелательных реакций, помимо реакций, которые наблюдались у взрослых. Коинфекция ВИЧ и вирусом гепатита В или С В исследования Фазы III было разрешено включать пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С при условии, что результаты исходных лабораторных показателей функции печени не превышали верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 5 раз. В целом, профиль безопасности у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С был таким же, как у пациентов без коинфекций вирусом гепатита В или С, несмотря на то, что частота встречаемости отклонений активности АСТ и АЛТ была выше в подгруппе пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С во всех группах лечения. Повышение активности печеночных ферментов, соответствующее синдрому восстановления иммунитета, наблюдалось у некоторых пациентов с коинфекцией вирусом гепатита В и/или С в начале терапии препаратом Тивикай®, особенно у тех, у кого было отменено лечение гепатита В. Пострегистрационные данные Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани Нечасто: артралгия, миалгия.

Передозировка

Симптомы Данные о передозировке препарата Тивикай ограничены. Ограниченпый опыт применения более высоких разовых доз (до 250 мг у здоровых добровольцев) не выявил никаких особых симптомов или признаков, кроме описанных в рг зделе «Побочное действие». Лечение Дальнейшее лечение должно проводиться в соответствии с клиническими показаниями либо рекомендациями национального токсикологического центра, где это применимо. Отсутствует специфическое лечение передозировки препаратом Тивикай. В случае передозировки необходимо проводить поддерживающую терапию и соответствующее наблюдение. По причине высокого связывания долутегравира с белками плазмы крови, маловероятно, что его значительное количество может быть выведено при помощи диализа.

Взаимодействие с другими препаратами

Влияние долутегравира на фармакокинетику других препаратов In vitro долутегравир демонстрирует отсутствие прямого ингибироваиия либо слабое ингибирование (IC50>50 μM) изоферментов системы цитохрома Р450 (CYP)A2. CYP2A6, CYP2B6. CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19. CYP2D6 CYP3A, УДФ-ГТ1А1 или УДФ-ГТ2В7, либо переносчиков Pgp. BCRP, BSEP, OATPIB1, OATP1B3, ОСП, MRP2 или MRP4. In vitro долутегравир не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. In vivo долутегравир не оказывает влияния на мидазолам, показатель активности CYP3A4. На основании этих данных не ожидается, что препарат Тивикай может повлиять на фармакокипетику лекарственных препаратов, которые являются субстратами данных оерментов или переносчиков (например, ингибиторы обратной транскриптазы или протеазы, абакавир, зидовудин, 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 долутегравир не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинстику следующих препаратов: тенофовир, ритонавир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, боцепревир, телапрсвир, даклатасвир и пероральные контрацептивы, содержащие норгестимат и этинилэстрадиол. In vitro долутегравир ингибировал почечный переносчик органических катионов 2 (ОСТ2) IC50 = 1.93 мкМ), выводящий переносчик различных лекарственных веществ и токсинов (MATE) 1 (1С 50 = 6,34 мкМ) и MATE2-K (1С50 = 24,8 мкМ). С учетом экспозиции долутегравира in vivo, маловероятно, потенциальное влияние на транспорт субстратов MATE2-K in vivo. In vivo долутегравир может повышать концентрации лекарственных средств в плазме крови, выведение которых зависит от ОСТ2 или MATE1 (дофетилид, пилсикаинид или

метформин) (см. таблицу 1). In vitro долутегравир ингибировал базолатеральные переносчики в почках: переносчик органических анионов (OAT) 1 (IC50 = 2,12 мкМ) и OAT3 (IC50= 1,97 мкМ). Однако долутегравир не оказывал выраженного влияния на фармакокинетику in vivo субстратов OATтенофовира и пара-аминогиппурата, и, таким образом, обладал слабой способностью вызывать взаимодействия лекарственных препаратов за счет ингибирования переносчиков CAT. Влияние других средств на фармакокинетику долутегравира Долутегравир выводится, главным образом, путем метаболизма УДФ-ГТ1А1. Долутегравир также является субстратом УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4, Pgp и BCRP, поэтому лекарственные препараты, которые индуцируют данные ферменты или переносчики, теоретически могут снижать концентрацию долутегравнра в плазме крови и уменьшать терапевтический эффект препарата Тивикай. Одновременное применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые иигибируют УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3. УДФ-ГТ1А9, CYP3A4 и/или Pgp, может повысить концентрацию долутегравира в плазме крови (см. таблицу 1). in vitro долутегравир не является субстратом человеческого транспортного полипептида органических анионов (OATP)lBl. OATP1B3 или OCT1, поэтому не ожидается, что препараты, модулирующие исключительно активность этих переносчиков, будут влиять на концентрацию долутгравира в плазме крови. Эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин 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. Эффект этравирина ослаблялся одновременным применением ингибиторов CYP3A4 лопинавира / ритоиавира, дарунавира / ритонавира, и ожидается, что он ослабляется атазанавиром/ритонавиром. Таким образом, при одновременном применении допутегравира с этравирином и либо лопинавиром /ритонавиром, дагунавиром /ритонавиром, либо атазанавиром / ритонавиром коррекции дозы препарата Тивикай не требуется. Другой индуктор, фосампрснавир. в сочетании с ритонавиром. снижал концентрации дс лутегравира в плазме крови, но коррекции дозы препарата Тивикаи не требуется (см. таблицу 1). Исследование взаимодействия с ингибитором УДФ-ГТ1А1. атазанавиром, не показало клинически значимого повышения концентраций долутегравира в плазме крови. Тенофовир, лопинавир/ритонавир, дарунавир / ритонавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, преднизон, рифабутин, даклатасвир и омепразол не оказали никакого эффекта либо оказали минимальный эффект на фармакокинетику долутегравира, поэтому при одновременном применении с данными лекарственными препаратами коррекции дозы препарата Тивикай не требуется. Взаимодействия с отдельными лекарственными препаратами представлены в таблице 1. Рекомендации основаны либо на исследованиях взаимодействия с

другими лекарственными препаратами, либо на прогнозируемых взаимодействиях ввиду ожидаемой амплитуды взаимодействий и вероятности развития серьезных нежелательных явлений либо утраты эффективности.

Особые указания

Реакции гиперчувствительности При применении ИнИ, в том числе препарата Тивикай, регистрировались реакции гиперчувствительности, которые характеризовались сыпью, нарушением системных показателей и, иногда, нарушением функции органов, в том числе поражением печени. При возникновении признаков или симптомов гиперчувствительности (включая, но не ограничиваясь, сыпь тяжелой степени или сыпь, сопровождающуюся повышением температуры тела, общее недомогание, утомляемость, боль в мышцах или суставах. Буллезные поражения, поражения слизистой оболочки полости рта, конъюнктивит, отек лица, гепатит, эозинофилию, ангионевротический отек) необходимо немедленно отменить применение препарата Тивикай и других лекарственных препаратов, которые могли бы вызвать подобные реакции. Необходимо контролировать клиническое состояние, в том числе, показатели печеночных аминотрансфераз и провести соответствующую терапию. Задержка в прекращении лечения препаратом Тивикай* либо другими лекарственными препаратами, которые могли бы вызвать подобные реакции, после развития реакций гиперчувствителыюсти может привести к жизнеугрожающим реакциям. Синдром восстановления иммунитета У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом по время начала АРТ может возникнуть воспалительная реакция на бессимптомные или остаточные оппортунистические инфекции, которая может вызвать серьезные клинические состояния либо усугубление симптомов. Как правило, такие реакции наблюдались в течение первых нескольких недель или месяцев после начала АРТ. Типичными примерами таких ее стояний 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 необходимосги, 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 п:чени у пациентов с коинфекцией гепатита В и/или С. Необходим особенный 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 развиться оппортунистические инфекции либо другие осложнения ВИЧ-инфекции. Таким образом, гациенты должны быть под тщательным клиническим наблюдением врача, с опытом j ечения 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 гремя АРТ. в том числе препарата Тивикай . Необходимо продолжать предпринимать необходимые меры предосторожности. Взаимодействие с другими лекарственными средствами Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении с лекарственными препаратами (рецептурными и безрецептурными), которые могут изменить экспозицию долутегравира, либо лекарственными препаратами, экспозиция которых может измениться под действием долутегравира (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Рекомендованная доза препарата Тивикай составляет 50 мг 2 раза в сутки при одновременном применении с этравирином (без усиления ингибиторами протеазы), эфавирензом, невирапином, типранавиром / ритонавиром. рифампицином, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом и зверобоем продырявленным (см. раздел заимодействие с другими лекарственными препаратами»). Препарат Тивикай не следует назначать вместе с антацидами, содержащими пеливалентные катионы. Рекомендуется применять препарат Тивикай за 2 часа до или через 6 часов после применения данных средств (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Препарат Тивикай рекомендуется принимать за 2 часа до или через 6 часов после приема кальцийсодержащих или железосодержащих пищевых добавок, или, в качестве альтернативного варианта, принимать с пищей (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Препарат Тивикай повышает концентрации мстформина. Необходимо рассмотреть возможность коррекции дозы метформина в начале и при прекращении совместного применения долутегравира с метформином, для поддержания контроля гликемии (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Резистентиость к ингибиторам интегразы, имеющий особое значение При принятии решения о применении долутегравира при наличии резистентности к ИиИ 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 кортикостсроидов, дифосфонатов, употребление алкоголя, тяжелую

иммуносупрессию, высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза чаще всего встречались у пациентов на поздней стадии ВИЧ-инфекции и/или длительно принимавших комбинированную АРТ. Пациентам следует обратиться к врачу, если они испытывают боли и скованность в суставах или трудности при движении. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ Не проводились исследования влияния препарата Тивикай на способность к управлению трпнспортными 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.

Срок хранения после открытия

2 года. Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°С. Хранить в недоступном для детей месте.