

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 ж. «17» наурыз
№ N061670 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік препаратты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парак)**

Саудалық атауы

Кивекса®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Жоқ

Дәрілік түрі, дозалануы

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі пайдалануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. АИТВ инфекциясын емдеуге арналған вирусқа қарсы препараттар, біріктірілімдер. Ламивудин және абакавир.

АТХ коды J05AR02

Қолданылуы

Кивекса® препараты ересектерде адамның иммун тапшылығы вирусынан (АИТВ) туындаған инфекцияны емдеу үшін біріктірілген антиретровирустық ем құрамында тағайындалады.

Абакавирмен емдеуді бастар алдында АИТВ жұқтырған кез келген пациентте оның нәсіліне қарамастан HLA-B*5701 аллелінің бар болуына скрининг жүргізу қажет. Абакавирді HLA-B*5701 аллелі бар пациенттерге қабылдауға болмайды.

Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- Әсер етуші заттарға немесе құрамында көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.
- Балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдер.

Қолдану кезіндегі қажетті сақтық шаралары

Абакавир мен ламивудинге қатысты айрықша нұсқаулар мен сақтық шаралары осы бөлімге енгізілген.

Кивекса® препаратына қатысты басқа нұсқаулар мен сақтық шаралары жоқ.

Антиретровирустық ем кезінде вирустың тиімді супрессиясы жыныстық қатынас кезінде АИТВ-ның берілу қаупін едәуір төмендететіні дәлелденгенімен, кейбір қауіптерді жоққа шығаруға болмайды. Вирустың таралуына кедергі келтіретін сақтық шараларын ұлттық нормативтік құжаттарға сәйкес сақтау керек.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Абакавирді қолдану қызбамен және/немесе көптеген ағзалардың тартылуын көрсететін басқа симптомдары бар бөртпемен сипатталатын аса жоғары сезімталдық реакцияларының (HSR) даму қаупімен байланысты. Абакавирді пайдалану кезінде аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды, олардың кейбіреулері өмірге қауіпті болды, ал сирек жағдайларда дұрыс емделмегенде өлімге әкелді.

HLA-B*5701 аллелінің болуына тесттің оң нәтижесі бар пациенттерде абакавирге аса жоғары сезімталдық реакцияларының туындау қаупі жоғары. Алайда, абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциялары (аз жиілікпен) осы аллельдің тасымалдаушысы болып табылмайтын пациенттерде де байқалды.

Сондықтан келесі ережелерді сақтау қажет:

- HLA-B*5701 статусы ем басталғанға дейін әрдайым анықталуы керек.
- Кивекса® препаратын HLA-B*5701 статусы оң пациенттерде, сондай-ақ абакавирді қамтитын дәрілік заттарды (мысалы, Зиаген, Тризивир, Триумек) қолданудың алдыңғы схемасы кезінде абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциясына күдік болған HLA-B*5701 статусы теріс пациенттерде ешқашан қолдануға болмайды.
- Пациент HLA-B*5701 аллелін тасымалдаушы болмаса да, аса жоғары сезімталдық реакциясына күдік болса да, Кивекса® препаратын қабылдауды **дереу тоқтату керек**. Аса жоғары сезімталдық көрінісінен кейін Кивекса® препаратымен емдеуді тоқтатуды кешіктіру өмірге қауіпті реакцияға әкелуі мүмкін.
- Аса жоғары сезімталдық реакциясына күдіктенуге байланысты Кивекса® препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін Кивекса® препаратын немесе **құрамында абакавир бар кез келген басқа дәрілік затты** (мысалы, Зиаген, Тризивир, Триумека) қолдануды **ешқашан жаңартуға болмайды**.
- Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциясына күдіктенгеннен кейін құрамында абакавир бар препараттарды қабылдауды қайта бастау бірнеше сағат ішінде симптомдардың тез қайтуына әкелуі мүмкін. Бұл рецидив, әдетте, бастапқы көріністен гөрі ауыр және өмірге қауіпті гипотензиямен бірге жүруі мүмкін және өлімге әкелуі мүмкін.

- Абакавирді қабылдауды қайта бастауға жол бермеу үшін АЖР күдікті пациенттерге Кивекса® препаратының қалған таблеткаларын утилизациялау қажеттілігі туралы нұсқау беру керек.

- Абакавирге аса жоғары сезімталдықтың клиникалық сипаттамасы

Абакавирге аса жоғары сезімталдық зерттеулер процесінде және тіркеуден кейінгі бақылау кезеңінде жақсы сипатталған. Симптомдар әдетте абакавирмен емдеудің басталуынан алғашқы алты апта ішінде (көрінудің басталуына дейінгі орташа уақыт - 11 күн) пайда болды, **дегенмен бұл реакциялар ем кезеңінде кез келген уақытта туындауы мүмкін.**

Абакавирге аса жоғары сезімталдықтың барлық дерлік реакцияларына қызба және / немесе бөртпе жатады. Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциясының бөлігі ретінде байқалған басқа белгілер мен симптомдар (Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы) бөлімде, оның ішінде респираторлық және асқазан-ішек симптомдары егжей-тегжейлі сипатталған. Мұндай симптомдар **аса жоғары сезімталдық реакцияларына респираторлық аурулар (пневмония, бронхит, фарингит) немесе гастроэнтерит сияқты қате диагноз қоюға әкелуі мүмкін айта кеткен жөн.**

Аса жоғары сезімталдық реакциясымен байланысты симптомдар емді жалғастырған кезде нашарлайды және өмірге қауіпті болуы мүмкін. Бұл симптомдар әдетте абакавирді қабылдауды тоқтатқаннан кейін жоғалады.

Сирек жағдайларда, аса жоғары сезімталдық реакциясының симптомдары себебінен емес, басқа себептер бойынша абакавирді қабылдауды тоқтатқан пациенттер де абакавирмен емді қайта бастағаннан кейін бірнеше сағат ішінде өмірге қауіпті реакцияларды бастан өткерді («Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы»). Мұндай пациенттерде абакавирді қабылдауды қалпына келтіру медициналық көмекке тез қол жеткізу жағдайында жүргізілуі тиіс.

Салмақ және метаболизм жылдамдығы

Антиретровирустық ем кезінде қандағы липидтер мен глюкозаның салмағы мен деңгейінің жоғарылауы мүмкін. Мұндай өзгерістер ішінара аурумен және өмір салтымен күресумен байланысты болуы мүмкін. Липидтерге келетін болсақ, кейбір жағдайларда дәлелдер бар олардың деңгейінің жоғарылауы емдеумен байланысты, ал салмақтың өсуіне қатысты оның белгілі бір препаратпен байланысы туралы нақты дәлелдер жоқ. Қандағы липидтер мен глюкозаның құрамына мониторинг жүргізу үшін АИТВ-ны емдеудің белгіленген нұсқауларына назар аударған жөн. Липидтер алмасуының бұзылуын емдеуді клиникалық практикаға сәйкес жүргізу қажет.

Панкреатит

Панкреатит туралы хабарламалар болды, бірақ ламивудин мен абакавирмен себеп-салдарлық байланыс сенімді түрде анықталған жоқ.

Вирусологиялық тиімсіздік қаупі

- Үштік нуклеозидтік ем: тәулігіне бір рет қабылдау схемасы бойынша тенофовир дизопроксилі фумаратымен біріктіріп абакавирді және ламивудинді бір мезгілде қолдану кезінде емдеудің ерте кезеңінде вирусологиялық тиімсіздіктің және резистенттіліктің жоғары даму жиілігі туралы хабарланды.

- Кивекса® препаратын қолданғанда вирусологиялық тиімсіздік қаупі емдеудің басқа нұсқаларына қарағанда жоғары болуы мүмкін.

Бауыр аурулары

Созылмалы гепатиттің белсенді түрін қоса алғанда, бастапқыда бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде біріктірілген антиретровирусты ем кезінде бауыр функциясының бұзылу жиілігінің артуы байқалады, мұндай пациенттер стандартты клиникалық практикаға сәйкес бақылауда болуы тиіс. Мұндай пациенттерде бауыр ауруының нашарлау белгілері болған кезде емдеуді тоқтату немесе тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.

Созылмалы В немесе С гепатиті бар пациенттер

Біріктірілген антиретровирустық ем қабылдайтын созылмалы В немесе С гепатиті бар пациенттер бауыр тарапынан ауыр және ықтимал өлімге әкелетін жағымсыз реакциялардың жоғары қаупіне ұшырайды. В немесе С гепатитін емдеу үшін қосымша вирусқа қарсы ем жүргізілген жағдайда осындай дәрілік препараттарды медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулыққа жүгіну қажет.

Егер ламивудинді АИТВ инфекциясын және В гепатиті вирусынан (ВВГ) туындаған инфекцияны емдеу үшін бір мезгілде қолданған жағдайда, В гепатиті вирусынан туындаған инфекцияны емдеу үшін ламивудинді қолдану туралы қосымша ақпарат алу үшін ВВГ емдеу үшін көрсетілген ламивудині бар дәрілік препараттардың жалпы сипаттамаларына жүгінген жөн.

В гепатиті вирусының (ВВГ) қатар инфекциясы бар пациенттерде Кивекса препаратын қолдануды тоқтатқан кезде бауыр сынамаларына және ВВГ репликациясының маркерлеріне мерзімді бақылау жүргізу ұсынылады, өйткені ламивудинді тоқтату гепатиттің өршуіне әкелуі мүмкін (ВВГ емдеу үшін көрсетілген құрамында ламивудин бар дәрілік препараттардың жалпы сипаттамасын қараңыз).

Құрсақішілік әсер етуден кейінгі митохондриялық дисфункция

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар митохондриялық функцияға әртүрлі дәрежеде әсер етуі мүмкін, бұл ставудин, диданозин және зидовудинді қолдану кезінде айқын көрінеді. Нуклеозидті аналогтардың құрсақішілік және/немесе постнатальді әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс балаларда митохондриялық дисфункция туралы хабарламалар бар: бұл негізінен зидовудинді қолдануды көздейтін схемалар бойынша емдеуге қатысты. Негізгі жағымсыз реакциялар гематологиялық бұзылулар (анемия, нейтропения) және зат алмасу бұзылулары (гиперлактатемия, гиперлипаземия) болып табылады. Бұл реакциялар көбінесе өтпелі болды. Кеш басталған неврологиялық бұзылулар туралы сирек

хабарламалар болды (гипертония, құрысулар, қалыпсыз мінез-құлық). Мұндай неврологиялық бұзылулар уақытша немесе тұрақты ма, қазіргі уақытта белгісіз. Бұл деректер нуклеозидті және нуклеотидті аналогтардың ішілік әсеріне ұшыраған кез-келген бала үшін, егер оның этиологиясы белгісіз ауыр клиникалық белгілері болса, атап айтқанда неврологиялық бұзылулар болса, ескерілуі керек. Осы нәтижелер АИТВ-ның вертикальді берілуін болдырмау үшін жүкті әйелдерде антиретровирустық емді қолдану жөніндегі қолданыстағы ұлттық ұсынымдарға әсер етпейді.

Иммундық реактивация синдромы

Ауыр иммун тапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емді (БАРЕ) бастау кезінде елеулі клиникалық жай-күйді немесе симптомдардың өршуін тудыруы мүмкін симптомсыз немесе қалдық оппортунистік патогендерге қабыну реакциясы туындауы мүмкін. Әдетте, мұндай реакциялар БАРЕ басталғаннан кейінгі алғашқы бірнеше апта немесе айлар ішінде байқалды. Типтік мысалдар цитомегаловирустық ретинит, жалпыланған және/немесе ошақталған микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jirovecii* (көбінесе ПКП деп аталады) туындаған пневмония. Кез-келген қабыну симптомдарын бағалау керек және қажет болған жағдайда емдеу керек. Иммундық реактивация кезінде аутоиммундық бұзылулар (мысалы, Грейвс ауруы және аутоиммунды гепатит) пайда болды; алайда, мәліметтерге сәйкес, аурудың басталу уақыты әр түрлі болады және мұндай құбылыстар емдеу басталғаннан кейін бірнеше айдан кейін пайда болуы мүмкін.

Остеонекроз

Осы аурудың этиологиясы көп факторлы (кортикостероидтарды пайдалануды, алкогольді тұтынуды, айқын иммуносупрессияны, дене салмағының аса жоғары индексін қоса) болып саналатынына қарамастан, остеонекроз жағдайлары, атап айтқанда, АИТВ және/немесе ұзаққа созылған БАРЕ кеш сатыларында пациенттерде тіркелген. Егер пациенттерге жайсыздық пен буынның ауыруы, буын қозғалысының тежелуі немесе қозғалу қиын болса, дәрігерге бару ұсынылады.

Оппортунистік инфекциялар

Пациенттерге Кивекса® немесе кез келген басқа антиретровирустық ем АИТВ инфекциясын емдейтіні және оларда әлі де оппортунистік инфекциялар және АИТВ инфекциясының басқа да асқынулары дамуы мүмкін екендігі туралы хабарлау керек. Сондықтан пациенттер АИТВ - инфекциясымен байланысты осы ауруларды емдеуде тәжірибесі бар дәрігерлердің мұқият клиникалық бақылауында болуы тиіс.

Миокард инфарктісі

Кивекса® препаратын тағайындаған кезде өзгертуге болатын барлық қауіп факторларын (мысалы, шылым шегу, артериялық гипертензия және гиперлипидемия) азайту бойынша шаралар қабылдау керек.

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Кивекса® препаратын құрамында ламивудин бар басқа дәрілік заттармен немесе құрамында эмтрицитабин бар препараттармен қабылдауға болмайды.

Ламивудинді кладрибинмен біріктірілімі ұсынылмайды.

Қосымша заттар

Кивекса® препаратының құрамында аллергиялық реакциялар тудыруы мүмкін күн батар түстес азобояғышы бар.

Бұл дәрінің құрамында дозалау бірлігіне 1 ммольден аз натрий (23 мг) бар, яғни құрамында іс жүзінде натрий жоқ.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Кивекса® препаратының құрамында абакавир мен ламивудин бар, осы заттардың әрқайсысына тән кез келген дәрілік өзара әрекеттесуі Кивекса® препаратын қолданғанда жеке-жеке туындауы мүмкін. Абакавир мен ламивудин арасында клиникалық маңызды өзара әрекеттесулер жоқ екені көрсетілді.

Абакавир УДФ-глюкуронилтрансфераза (УГТ) ферменттерімен және алкогольдегидрогеназамен метаболизденеді; УГТ ферменттерінің индукторларын немесе тежегіштерін бір мезгілде қолдану немесе алкогольдегидрогеназаның қатысуымен элиминацияланатын қосылыстармен қолдану абакавирдің әсерін өзгертуі мүмкін. Ламивудин бүйрек арқылы шығарылады. Ламивудиннің несеппен белсенді бүйрек секрециясына органикалық катиондардың тасымалдануы (ОКТ) ықпал етеді; ламивудинді ОКТ тежегіштерімен бірге қолдану ламивудиннің әсерін күшейтуі мүмкін.

Абакавир мен ламивудин Р450 цитохромы ферменттерімен (мысалы, СYP 3A4, СYP 2C9 немесе СYP 2D6) айтарлықтай метаболизмге ұшырамайды, сонымен қатар бұл ферменттік жүйені қоздырмайды. Ламивудин Р450 цитохромының ферменттерін тежемейді. Абакавир СYP3A4 арқылы метаболизмді тежеудің шектеулі әлеуетін көрсетеді және in vitro көрсеткендей, СYP2C9 немесе СYP 2D6 ферменттерін тежемейді. In vitro зерттеулері абакавир Р450 1A1 (СYP1A1) цитохромын тежеуі мүмкін екенін көрсетті. Демек, Р450 цитохромы жүйесінің негізгі ферменттерінің қатысуымен метаболизмі жүретін антиретровирустық протеаза тежегіштерімен, нуклеозидтермен және басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесудің елеусіз әлеуеті бар.

Кивекса® препаратын құрамында ламивудин бар басқа дәрілік заттармен бірге қабылдауға болмайды.

Төмендегі тізімді толық деп санауға болмайды, бірақ ол зерттелетін кластарға қатысты репрезентативті болып табылады.

Емдік облыстар бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесудің орташа геометриялық мәнінің өзгеруі (%) (Мүмкін механизм)	Бір мезгілде тағайындау бойынша ұсынымдар
---	--	--

Антиретровирустық дәрілік заттар		
Диданозин / Абакавир	Өзара зерттелмеген әрекеттесу	Жеке дозаны таңдау қажет емес
Диданозин/Ламивудин	Өзара зерттелмеген әрекеттесу	
Зидовудин/Абакавир	Өзара зерттелмеген әрекеттесу	
Зидовудин/Ламивудин Зидовудин 300 мг бір реттік доза Ламивудин 150 мг бір реттік доза	Ламивудин: AUC ↔ Зидовудин: AUC ↔	
Эмтрицитабин/Ламивудин		Кивекса® препараттарының ұқсастығына байланысты цитидиннің басқа аналогтарымен, мысалы, эмтрицитабинмен бір мезгілде тағайындалмауы керек
Бактерияға қарсы дәрілік заттар		
Триметоприм/сульфаметоксазол (Котримоксазол)/Абакавир	Өзара зерттелмеген әрекеттесу	Кивекса® препаратының дозасын түзету қажет емес.
Триметоприм/Сульфаметоксазол (Котримоксазол)/Ламивудин (160 мг / 800 мг күніне бір рет 5 күн ішінде / 300 мг бір реттік доза)	Ламивудин: ↑ AUC 40% Триметоприм: AUC ↔ Сульфаметоксазол: AUC ↔ (катиондардың органикалық тасымалдағышын тежеу)	Егер котримоксазолды тағайындау орынды болса, пациенттер клиникалық бақылауда болуы тиіс. <i>Pneumocystis jirovecii</i> (ПКП) және токсоплазмоздан туындаған пневмонияны

		емдеуге арналған триметопримнің / сульфаметоксазол дың жоғары дозалары зерттелмеген және оларды болдырмау керек.
Микобактерияға қарсы дәрілер		
Рифампицин/Абакавир	Өзара әрекеттесу зерттелмеген UGT индукциясы есебінен плазмадағы абакавир концентрациясының аздап төмендеуі әлеуеті.	Дозаны түзету бойынша ұсынымдар үшін деректер жеткіліксіз.
Рифампицин/Ламивудин	Өзара әрекеттесу зерттелмеген	
Құрысуға қарсы дәрілер		
Фенобарбитал/Абакавир	Өзара әрекеттесу зерттелмеген UGT индукциясы салдарынан қан плазмасындағы абакавир концентрациясының шамалы төмендеуі мүмкін.	Дозаны түзету бойынша ұсынымдар үшін деректер жеткіліксіз.
Фенобарбитал/Ламивудин	Өзара әрекеттесу зерттелмеген	
Фенитоин/Абакавир	Өзара әрекеттесу зерттелмеген UGT индукциясы салдарынан қан плазмасындағы абакавир концентрациясының шамалы төмендеуі мүмкін.	Дозаны жеке таңдауды ұсыну үшін жеткілікті деректер жоқ. Фенитоин концентрациясын ың мониторингі.
Фенитоин/Ламивудин	Өзара әрекеттесу зерттелмеген	

Антигистаминдік препараттар (H2 гистаминді рецептордың антагонисі)		
Ранитидин/Абакавир	Өзара әрекеттесу зерттелмеген.	Дозаны түзету қажет емес.
Ранитидин/Ламивудин	Өзара әрекеттесу зерттелмеген. Клиникалық маңызды өзара әрекеттесу екіталай. Ранитидин органикалық катиондарды тасымалдау жүйесі арқылы бүйрекпен ішінара шығарылады.	
<u>Циметидин</u> /Абакавир	Өзара әрекеттесу зерттелмеген.	Дозаны түзету қажет емес.
<u>Циметидин</u> /Ламивудин	Өзара әрекеттесу зерттелмеген. Клиникалық маңызды өзара әрекеттесу екіталай. Циметидин органикалық катиондарды тасымалдау жүйесі арқылы бүйрекпен ішінара шығарылады.	
Цитоутты препараттар		
Кладрибин/Ламивудин	Өзара әрекеттесу зерттелмеген In vitro жағдайында ламивудин кладрибиннің жасушаішілік фосфорлануын тежейді, бұл клиникалық практика жағдайында біріктірілім қолданылған жағдайда кладрибин тиімділігін жоғалтудың ықтимал қаупіне әкеледі. Кейбір клиникалық деректер сонымен қатар ламивудин мен кладрибин арасындағы мүмкін болатын өзара	Сондықтан бір мезгілде ламивудин мен кладрибин ұсынылмайды

	әрекеттесуді растайды	
Апийндар		
Метадон / Абакавир (14 күн ішінде күніне бір рет 40-тан 90 мг-ға дейін / 600 мг бір реттік доза, содан кейін 14 күн ішінде күніне екі рет 600 мг)	Абакавир: AUC ↔ Cmax ↓35 % Метадон: CL/F ↑22%	Кивекса® препаратының дозасын түзету қажет емес. Пациенттердің көпшілігі үшін метадон дозасын түзету қажеттілігі екіталай; сирек жағдайларда метадон дозасын қайталап титрлеу қажет болуы мүмкін
Метадон/Ламивудин	Өзара әрекеттесу зерттелмеген	
Ретиноидтар		
<u>Ретиноидты қосылыстар</u> (мысалы, изотретиноин) / Абакавир	Өзара әрекеттесу зерттелмеген. Алкогольді дегидрогеназамен жанамаланатын жалпы шығарылу жолын ескере отырып, өзара әрекеттесу мүмкін.	Дозаны түзету бойынша ұсынымдар үшін деректер жеткіліксіз.
<u>Ретиноидты қосылыстар</u> (мысалы, изотретиноин) / Ламивудин Дәрілік өзара әрекеттесулерге зерттеулер жүргізілмеген	Өзара әрекеттесу зерттелмеген.	
Өзге		
Этанол / Абакавир (0,7 г / кг бір реттік доза / 600 мг бір реттік доза)	Абакавир: ↑ AUC 41% Этанол: AUC ↔ (Алкогольдегидрогеназаны тежеу)	Дозаны түзету қажет емес.
Этанол / Ламивудин	Өзара әрекеттесу зерттелмеген	
Сорбитол ерітіндісі (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г) / Ламивудин	Ламивудиннің пероральді ерітіндісінің бір реттік	Мүмкіндігінше Кивекса®

	<p>дозасы 300 мг Ламивудин: AUC↓14%, 32%, 36% C_{max} ↓28%. 52%, 55%.</p>	<p>препаратын құрамында сорбитол немесе осмостық әсер ететін басқа полиспирттер немесе моносахаридті спирттер (мысалы, ксилит, маннит, лактит, мальтит) бар дәрілік заттармен ұзақ уақыт бір мезгілде қолданудан аулақ болыңыз. Бір мезгілде ұзақ уақыт қолдануды болдырмау мүмкін болмаған кезде АИТВ-1 вирустық жүктемесін анағұрлым жиі бақылау мүмкіндігін қарастыру керек.</p>
<p>Риоцигуат/Абакавир</p>	<p>Риоцигуат ↑ In vitro абакавир CYP1A1 басады. Абакавир/долутегравир/ламивудин (тәулігіне бір рет 600мг/50мг/300мг) біріктірілімін алған АИТВ-мен ауыратын пациенттерге бір мезгілде риоцигуаттың (0,5 мг) бір реттік дозасын енгізу дені сау субъектілерде тіркелген риоцигуаттың тарихи AUC (0 -∞) салыстырғанда риоцигуаттың</p>	<p>Риоцигуат дозасын азайту қажет болуы мүмкін. Дозалау жөніндегі ұсыныстарды риоцигуатты қолдану жөніндегі медициналық нұсқаулықтан қараңыз.</p>

	AUC (0 -∞) шамамен үш есе ұлғаюына әкелді.	
--	--	--

Қысқартулар: = ↑Ұлғаю; ↓ = азаю; = елеулі өзгерістерсіз; AUC = уақытқа байланысты концентрация қисығының астындағы аудан; Cmax = байқалатын ең жоғары концентрация ; CL/F = препаратты пероральді қабылдаған кездегі жалпы клиренс.

Балалар популяциясы

Дәрілік өзара әрекеттесуді бағалау бойынша зерттеулер ересек пациенттердің қатысуымен ғана жүргізілді.

Арнайы ескертулер

Жүктілік

Әдетте, жүкті әйелдерде АИТВ инфекциясын емдеу үшін антиретровирустық препараттарды пайдалану туралы шешім қабылдаған кезде, демек, жаңа туған нәрестеге АИТВ инфекциясының вертикальді берілу қаупін азайту үшін жануарларға алынған деректерді, сондай-ақ жүкті әйелдерде препаратты қолданудың клиникалық тәжірибесін ескерген жөн.

Адамның плацента арқылы абакавир мен ламивудиннің енуі мүмкін екендігі анықталды.

Абакавир алған жүкті әйелдерде препараттың бірінші триместрде әсер етуінен кейін 800-ден астам нәтиже және оның екінші және үшінші триместрде әсер етуінен кейін 1000-нан астам нәтиже мальформативті әсердің және шаранаға /жаңа туған нәрестеге әсер етудің жоқтығын көрсетеді. Ламивудин алған жүкті әйелдерде препаратты бірінші триместрде қабылдағаннан кейін 1000-нан астам нәтиже және препаратты екінші және үшінші триместрде қабылдағаннан кейін 1000-нан астам нәтиже мальформативті және фето/неонатальді әсерді көрсетпейді. Кивекса® препаратын жүктілік кезінде қолдану туралы деректер жоқ, алайда жоғарыда келтірілген деректерге сүйене отырып, адамдарда туа біткен ақаулардың пайда болу қаупі екіталай деп айтуға болады.

Құрамында ламивудин бар, мысалы, Кивекса® дәрілік препаратымен емделетін, гепатиттің қатар жүретін инфекциясы бар АИТВ жұқтырған пациенттер үшін жүктілік басталған жағдайда ламивудинмен емдеуді тоқтатқаннан кейін гепатиттің қайталану мүмкіндігін ескеру керек.

Митохондриялық дисфункция

Нуклеозидті және нуклеотидті аналогтар митохондрияға әртүрлі зақым келтіреді. Нуклеозид аналогтарының құрсақішілік және/немесе постнатальді әсеріне ұшыраған АИТВ-теріс балаларда митохондриялық дисфункция туралы хабарламалар бар.

Бала емізу

Абакавир және оның метаболиттері ұрпақтарын емізетін егеуқұйрықтарда сүтке бөлінеді. Абакавир емшек сүтімен де шығарылады.

АИТВ-мен емделген 200-ден астам ана/бала жұптарының деректері негізінде АИТВ-мен емделген аналарда еметін балаларда ламивудиннің сарысулық концентрациясы өте төмен (ана сарысуындағы концентрацияның <4%) және еметін балалар 24 аптаға жеткенде белгісіз деңгейге дейін тұрақты түрде төмендейді. Үш айға дейінгі балаларға тағайындау кезінде абакавир мен ламивудиннің қауіпсіздігі туралы деректер жоқ.

АИТВ жұқтырған әйелдерге АИТВ-ның берілуіне жол бермеу үшін қандай да бір жағдайларда өз балаларын емізуге кеңес берілмейді.

Препараттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препараттың көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсерін зерттеу жүргізілген жоқ. Пациенттің көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетін бағалау кезінде оның жалпы жай-күйін және Кивекса® препаратының жағымсыз реакцияларының бейінін ескеру керек

Қолдану жөніндегі ұсынымдар

Дозалау режимі

Емді АИТВ инфекциясын емдеуде тәжірибесі бар дәрігер тағайындауы керек.

Дозалау режимі

Ересектер

Кивекса® препаратының ұсынылатын дозасы - күніне бір рет бір таблетка.

Кивекса® - бұл дозасы белгіленген таблетка және дозаны түзетуді қажет ететін пациенттерге тағайындалмауы керек. Абакавир немесе ламивудин препараттарын қабылдауды тоқтату немесе белсенді заттардың біреуінің дозасын түзету көрсетілген жағдайларда жеке-жеке қолдануға болады. Мұндай жағдайларда дәрігер осы дәрілік заттардың біреуі бойынша фармацевтикалық препарат туралы ақпаратқа жүгінуі тиіс.

Ерекше популяциялар

Егде жастағы адамдар

Қазіргі уақытта 65 жастан асқан пациенттер үшін фармакокинетикалық деректер жоқ. Осы жас тобында бүйрек функциясының төмендеуі және гематологиялық көрсеткіштердің өзгеруі сияқты жасқа байланысты өзгерістерге байланысты ерекше сақтық ұсынылады.

Бүйрек функциясының бұзылуы:

Кивекса® препаратын креатинин клиренсі <30 мл/мин пациенттерді емдеу үшін қолдану ұсынылмайды, өйткені дозаны қажетті түзетуді жүзеге асыру мүмкін емес.

Бауыр функциясының бұзылуы:

Абакавир негізінен бауырда метаболизденеді. Орташа немесе ауыр бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде қолдану бойынша деректер жоқ, сондықтан Кивекса® препаратын шұғыл қажеттіліксіз пайдалану ұсынылмайды. Жеңіл

дәрежелі бауыр жеткіліксіздігіне шалдыққан пациенттерге (Чайлд-Пью шкаласы бойынша 5-6-бағалау), егер мүмкін болса, плазмадағы абакавирдің деңгейін мониторингтеуді қоса, мұқият мониторинг қажет.

Балалар:

Салмағы 25 кг-нан кем балаларда Кивекса® препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған.

Қолдану тәсілі

Пероральді қабылдау керек. Кивекса® препаратын тамақтануға қарамастан қолдануға болады.

Артық дозалану жағдайында қабылдануы қажет шаралар

Артық дозалануы

Симптомдары: жедел артық дозалану симптомдары «Жағымсыз әсер» бөлімінде көрсетілген белгілерге сәйкес келеді.

Емі: артық дозаланған жағдайда пациенттер дәрігердің бақылауында болуы тиіс (препараттың уытты әсер ету белгілерін анықтау мақсатында). Қажет болса, стандартты демеуші ем жүргізіледі. Ламивудин организмнен диализ жолымен шығарылуы мүмкін болуына байланысты, артық дозалануды емдеу үздіксіз гемодиализді қамтуы тиіс. Қазіргі уақытта перитонеальді диализ және гемодиализ абакавирдің организмнен шығарылуына ықпал ететіні белгісіз.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкер кеңесіне жүгіну жөніндегі ұсынамыз

ДП стандартты қолдану кезінде пайда болатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және бұл жағдайда қабылдануы тиіс шаралар (қажет болғанда)

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Кивекса® препаратына қатысты хабарланған жағымсыз реакциялар жекелеген дәрілік заттар ретінде қолданған кезде абакавир мен ламивудин қауіпсіздігінің белгілі бейіндеріне сәйкес келді. Осы жағымсыз реакциялардың көпшілігіне келетін болсақ, олардың белсенді затпен, АИТВ инфекциясын емдеу үшін қолданылатын басқа да дәрілік заттардың кең ауқымымен байланысты ма, әлде олар негізгі аурудың нәтижесі ме, жоқ па белгісіз.

Төмендегі кестеде атап көрсетілген көптеген жағымсыз реакциялар абакавирге аса жоғары сезімталдығы бар пациенттерде (жүрек айну, құсу, диарея, қызба, мәңгіру, бөртпе) жиі кездеседі. Сондықтан, осы симптомдардың кез-келгені бар пациенттерді жоғары сезімталдыққа мұқият тексеру керек. Мультиформалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы немесе уытты эпидермальді некролиз жағдайлары өте сирек байқалды, онда абакавирге аса жоғары сезімталдықты жоққа шығаруға болмайды. Мұндай жағдайларда құрамында абакавир бар дәрілік заттарды қабылдауды түпкілікті тоқтату керек.

Абакавирге реакциялар

Жиі

- аса жоғары сезімталдық
- анорексия
- бас ауыру
- жүрек айнуы, құсу, диарея
- қызба, мәңгіру, шаршау
- бөртпе (жүйелік симптомдар жоқ)

Сирек

- панкреатит туралы хабарланды, бірақ абакавирді қолданумен байланысы күмән тудырады

Өте сирек

- мультиформалы эритема, Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермальді некролиз
- лактоацидоз

Ламивудинге реакциялар

Жиі

- бас ауыруы, ұйқысыздық
- жүрек айнуы, құсу, іштің ауыруы немесе шаншу, диарея
- шаршау, жалпы дімкәстану сезімі, қызба.
- бөртпе, алопеция
- артралгия, бұлшықеттің зақымдануы
- жөтел, ринит симптомдары

Жиі емес

- бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің (АСТ, АЛТ) уақытша жоғарылауы
- нейтропения және анемия (кейде ауыр), тромбоцитопения.

Сирек

- сарысудағы амилаза деңгейінің жоғарылауы, панкреатит жағдайлары туралы хабарланды
- рабдомиолиз
- гепатит
- Квинке ісінуі

Өте сирек

- шеткері нейропатия (немесе парестезия) жағдайлары тіркелген
- айқын эритроциттік аплазия
- лактоацидоз

Кейбір жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Абакавирге аса жоғары сезімталдық

Аса жоғары сезімталдық реакциясының белгілері мен симптомдары төменде келтірілген. Олар не зерттеулердің нәтижелері бойынша, не тіркеуден кейінгі кезеңдегі бақылау деректері бойынша сәйкестендірілді. Аса жоғары сезімталдық реакциясы бар пациенттердің кемінде 10% - ында анықталған симптомдар мен белгілер қалың қаріппен жазылған.

Синдромның бір бөлігі ретінде аса жоғары сезімталдық реакцияларын дамытатын барлық дерлік пациенттерде қызба және/немесе бөртпе (әдетте

макулопапулезді немесе есекжем) байқалады, бірақ бөртпесіз немесе қызбасыз реакциялар болды. Басқа негізгі симптомдарға асқазан-ішек, респираторлық немесе сылбырлық пен дімкәстану сияқты жалпы симптомдар жатады.

Тері тарапынан

Бөртпе (әдетте макулопапулезді немесе есекжем)

АІЖ тарапынан

Жүрек айнуы, құсу, диарея, іштің ауыруы, ойық жаралы стоматит

Тыныс алу жолдары тарапынан

Енгігу, жөтел, тамақтың ауыруы, ересектердегі тыныс алудың бұзылу синдромы, тыныс алу жеткіліксіздігі

Өзге

Қызба, сылбырлық, дімкәстану, ісіну, лимфаденопатия, гипотензия, конъюнктивит, анафилаксия

Жүйке жүйесі/психика тарапынан

Бас ауыруы, парестезия

Қан және лимфа жүйесі тарапынан

Лимфопения

Бауыр/ұйқы безі тарапынан

Бауыр сынамаларының жоғары көрсеткіштері, гепатит, бауыр жеткіліксіздігі

Қаңқа-бұлшықет тінінің тарапынан

Миалгия, сирек - миолиз, артралгия, креатинфосфокиназаның жоғарылауы.

Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан

Креатинин концентрациясының жоғарылауы, бүйрек жеткіліксіздігі

АЖР-мен байланысты симптомдар емді жалғастырған кезде күшейеді және өмірге қауіп төндіруі мүмкін, ал сирек жағдайларда өліммен аяқталған жағдайға әкеп соғады.

Абакавирге аса жоғары сезімталдық реакциясынан кейін абакавирді қайта қолдану бірнеше сағат ішінде симптомдардың тез қайтарылуына әкеледі. Аса жоғары сезімталдық реакциясының мұндай қайталануы, әдетте, бастапқы көріністерге қарағанда ауыр болады және өмірге қауіп төндіретін артериялық гипотензия мен өліммен аяқталған жағдайды қамтуы мүмкін. Осындай реакциялар абакавирді қабылдауды тоқтатқанға дейін аса жоғары сезімталдықтың негізгі симптомдарының біреуі ғана болған пациенттерде абакавирді қолдануды қайта бастағаннан кейін де сирек пайда болды (жоғарыдан қараңыз); және өте сирек жағдайларда мұндай реакциялар анамнезде АЖР симптомдары болмаған кезде емді қайта бастаған пациенттерде де байқалды (яғни бұрын абакавирмен емдеуге жақсы төзімді деп саналған пациенттерде).

Метаболизм көрсеткіштері

Антиретровирустық ем жүргізу кезінде дене салмағының, сондай-ақ қандағы липидтер мен глюкозаның концентрациясының артуы мүмкін.

Иммунитетті қалпына келтіру синдромы

Ауыр иммун тапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емді бастау кезінде симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциясы туындауы мүмкін. Иммунитеттің қалпына келуінен туындайтын аутоиммундық бұзылулар (мысалы, Грейвс ауруы және аутоиммунды гепатит) туралы да айтылды; дегенмен, аурудың басталу уақыты әр түрлі болады және мұндай құбылыстар емдеу басталғаннан кейін бірнеше айдан кейін пайда болуы мүмкін.

Остеонекроз

Остеонекроз жағдайлары, әсіресе жалпы танылған қауіп факторлары бар, АИТВ-ның үдемелі ауруы бар пациенттерде немесе БАРЕ ұзақ қолдану кезінде хабарланды. Остеонекроздың жиілігі белгісіз.

Балалар

Ересектермен салыстырғанда препараттың дозасын күніне бір немесе екі рет қабылдаған балаларда қосымша қауіпсіздік проблемалары анықталған жоқ.

Жағымсыз дәрілік реакциялар пайда болған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса алғанда, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей хабарласу керек

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

Қосымша мәліметтер

Дәрілік препараттың құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді заттар: абакавир сульфаты 702 мг (600 мг абакавирге баламалы), ламивудин 300 мг,

қосымша заттар: микрокристалды целлюлоза, натрий крахмалы гликоляты (А типі), магний стеараты,

қабық құрамы: опадрай қызғылт сары YS-1-13065-A, гипромеллоза (E464), титанның қостотығы (E171), макрогол 400, полисорбат 80 (E433), «Күн батар түстес» сары бояғышы (E110).

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Капсула тәрізді пішінді, бір жағында «GS FC2» бедерлемесі бар, ал екінші жағы - тегіс, қызғылт сары қабықпен қапталған таблеткалар.

Шығарылу түрі және қаптамасы

10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған немесе 10 таблеткадан поливинилхлоридті үлбірден, алюминий фольгадан және картоннан жасалған, балалар ашудан қорғалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынған.

3 пішінді қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау мерзімі

3 жыл.

Препаратты жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қабылдауға болмайды.

Сақтау шарттары

30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші туралы мәліметтер

Delpharm Poznan Spolka Akcyjna

ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznań, Польша

Тел.: +48 61 860 12 00

e-mail: www.gsk.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

ViiV Healthcare UK Limited, Ұлыбритания

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Ұлыбритания

Тел.: +44 (0)20 8380 6200

e-mail: www.viivhealthcare.com

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттарға қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)
«ГСК Қазақстан» ЖШС

Қазақстан, Алматы қаласы, Медеу ауданы, Нұрсұлтан Назарбаев даңғылы, 273 үй, пошта индексі 050059

Тел.: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

e-mail: kz.safety@gsk.com (қауіпсіздік), kaz.med@gsk.com (сапа жөніндегі шағымдар, медициналық ақпарат сұраулары)