

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2024 ж. «08» қарашадағы
№ N080997 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

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

Саудалық атауы

Тивикай®

Халықаралық патенттелмеген атауы

Долутегравир

Дәрілік түрі, дозасы

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар, 50 мг

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелі пайдалануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы дәрілер. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Вирусқа қарсы өзге де препараттар. Интеграза тежегіштері. Долутегравир

АТХ коды J05AJ03

Қолданылуы

- АИТВ инфекциясын ересектерде, жасөспірімдерде және 6 жастан асқан және дене салмағы кемінде 14 кг балаларда басқа антиретровирустық препараттармен біріктіріп емдеу

Қолданудың басталуына дейін қажетті мәліметтер тізбесі

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- препараттың құрамына кіретін әсер етуші затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

- 2 (ОСТ2) органикалық катион тасымалдаушысының субстраты болып табылатын тар емдік терезелері бар дәрілік заттармен бір мезгілде қолдану, соның ішінде, бірақ онымен шектелмей, дофетилид, пилсикинид немесе фампридин (далфампридин ретінде белгілі)

Қолдану кезінде қажетті сақтандыру шаралары

Антиретровирустық ем арқылы вирусты тиімді басу инфекцияның жыныстық жолмен берілу қаупін едәуір төмендететіні туралы дәлелдерге қарамастан, қалдық қауіпті жоққа шығаруға болмайды. Инфекцияның берілуін болдырмау үшін ұлттық талаптарға сәйкес сақтық шаралары қабылдануы тиіс.

Ерекше маңызы бар интеграза тежегіштеріне резистенттілік

Интеграза тежегіштеріне резистенттілік болған кезде долутегравирді қолдану туралы шешімді бұл ретте G140A/C/S, E138A/K/T, L74I учаскелерінде Q148 + ≥ 2 қайталама мутацияларын алып жүретін вирустық штаммдарға қатысты долутегравирдің белсенділігі айтарлықтай төмендейтінін ескере отырып қабылдау қажет. Интеграза тежегіштеріне осындай резистенттілік болған кезде долутегравирдің қосымша тиімділікті қамтамасыз ету дәрежесі түсініксіз болып қалады.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Долутегравирді қабылдау кезінде аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамығаны туралы хабарланды, олар бөртпемен, жүйелік бұзылулармен, кейде бауырдың ауыр реакцияларын қоса алғанда, ағзалардың дисфункциясымен сипатталды. Аса жоғары сезімталдық белгілері немесе симптомдары (бауыр ферменттерінің белсенділігінің жоғарылауымен қоса, бірақ шектелмей, ауыр дәрежелі бөртпе немесе бөртпе, қызба, жалпы дімкәстік, шаршағыштық, бұлшықеттердің немесе буындардың ауыруы, буллездік зақымдану, ауыз қуысының шырышты қабығының зақымдануы, конъюнктивит, беттің ісінуі, эозинофилия, ангионевроздық ісіну) пайда болған кезде долутегравирді және осындай реакцияларды туындатуы мүмкін басқа да дәрілік препараттарды қабылдауды дереу тоқтату қажет. Клиникалық статусты, оның ішінде бауыр аминотрансферазалары мен билирубин көрсеткіштерін бақылау керек. Долутегравирмен немесе басқа күдікті белсенді затпен емдеуді тоқтатуды кейінге қалдыру аса жоғары сезімталдық пайда болғаннан кейін пациенттің өміріне қауіп төндіретін аллергиялық реакцияны туындатуы мүмкін.

Иммунитеттің реактивациялау синдромы

Ауыр иммундық тапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық емді (БАРЕ) қабылдау кезінде ауыр клиникалық ауруларды немесе симптомдардың нашарлауын туындатуы мүмкін симптомсыз немесе қалдық оппортунистік патогендерге қабыну реакциясы туындауы мүмкін. Әдетте, мұндай реакциялар БАРЕ басталғаннан бастап алғашқы бірнеше апта немесе айлар ішінде байқалды. Тиісті мысалдар цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе ошақталған микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jirovecii* туындатқан пневмония болды. Қабынудың кез келген симптомдары бағалануы керек және қажет болған жағдайда оларды емдеу тағайындалады. Иммундық реактивация кезінде туындайтын аутоиммундық бұзылулар (мысалы, Грейвс ауруы және аутоиммундық гепатит) туралы да хабарланды; дегенмен, олардың басталу уақыты өте кең

диапазонда өзгеріп отырды және мұндай құбылыстар емдеу басталғаннан кейін бірнеше айдан кейін пайда болуы мүмкін.

В және/немесе С гепатитінің коинфекциясы бар кейбір пациенттерде долутегравирмен емдеудің басында иммунитетті қалпына келтіру синдромына сәйкес бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің жоғарылағаны байқалды. В және/немесе С гепатиті коинфекциясы бар пациенттерде бауырдың биохимиялық көрсеткіштерін бақылау ұсынылады, В гепатитіне ем жүргізудің бастапқы кезеңінде немесе оның тиімділігін сақтау үшін В гепатиті коинфекциясы бар пациенттерде долутегравирмен емдеуді сақтықпен бастаған жөн (емдеу хаттамасына жүгініңіз).

Оппортунистік инфекциялар

Пациенттерге долутегравир немесе кез келген басқа антиретровирустық ем АИТВ инфекциясын емдемейтіні, оларда әлі де оппортунистік инфекциялар және АИТВ инфекциясының басқа да асқынулары дамуы мүмкін екендігі туралы хабарлаған жөн Сондықтан пациенттер АИТВ-мен байланысты ауруларды емдеу тәжірибесі бар дәрігерлердің жіті клиникалық бақылауында болуы тиіс.

Дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Интеграза тежегіштеріне төзімділік болған кезде долутегравирдің әсерін төмендететін факторлардан аулақ болу керек. Оларға долутегравирдің әсерін төмендететін препараттарды бірге қолдану жатады (мысалы, құрамында магний/алюминий бар антацидтік дәрілер, құрамында темір мен кальций бар тағамдық қоспалар, мультивитаминдер және индукциялаушы агенттер, этравирин (протеаза тежегіштерін күшейтпей), типранавир/ритонавир, рифампицин, шайқурай және кейбір эпилепсияға қарсы препараттар).

Долутегравир метформин концентрациясын арттырады. Гликемиялық бақылауды демеу үшін долутегравир мен метформинді бір мезгілде қабылдаудың басында және тоқтатқан кезде метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру қажет. Метформин бүйрек арқылы шығады, сондықтан долутегравирмен бір мезгілде қабылдаған кезде бүйрек функциясын бақылаған маңызды. Бұл біріктірілім бүйрек функциясының орташа дәрежелі жеткіліксіздігі бар пациенттерде лактоацидоз қаупін арттыруы мүмкін (3а кезеңі, креатинин клиренсі [КК] 45-59 мл/мин), сондықтан оны сақтықпен тағайындау ұсынылады. Метформин дозасын төмендету мүмкіндігін мұқият қарастыру қажет.

Остеонекроз

Этиология көп факторлы (кортикостероидтарды, бисфосфанаттарды қолдануды, алкогольді тұтынуды, ауыр иммуносупрессияны, дене салмағының жоғары индексін қоса алғанда) деп есептелгенімен, остеонекроз жағдайлары әсіресе АИТВ-ның үдемелі ауруы және/немесе БАРЕ ұзақ қабылдайтын пациенттерде хабарланды. Егер пациенттерге буындардың ауыруы, буындардың қозғалмауы немесе қозғала алмау байқалса, дәрігерге қаралуға кеңес берген жөн.

Салмақ және метаболизмдік параметрлер

Антиретровирустық ем кезінде дене салмағының жоғарылауы және липидтер мен қандағы глюкоза деңгейі байқалуы мүмкін. Мұндай өзгерістер ішінара аурулар бақылауы мен өмір сүру салтына байланысты болуы мүмкін. Липидтер үшін кейбір жағдайларда емдеу әсерінің дәлелі бар, ал дене салмақтың жоғарылауы туралы оны қандай да бір нақты емдеумен байланыстыратын нақты дәлелдер жоқ. Қандағы липидтер мен глюкоза деңгейін мониторингілеу үшін АИТВ-ны емдеу бойынша белгіленген нұсқауларды басшылыққа алу ұсынылады. Белгіленген АИТВ емдеу нұсқаулары қандағы липидтер мен глюкоза деңгейін бақылау үшін қолданылады. Липидтердің бұзылуын клиникалық көрсеткіштерге сәйкес емдеу керек.

Ламивудин және долутегравир

Екі препаратты қабылдау схемасы: тәулігіне бір рет 50 мг долутегравир және тәулігіне бір рет 300 мг ламивудин GEMINI 1 және GEMINI 2 екі ірі рандомизацияланған және жасырын зерттеулерінде зерттелді. Бұл схема интеграза тежегіштерінің класына немесе ламивудинге белгілі немесе болжамды төзімділік болмаған кезде АИТВ-1 инфекциясын емдеуге ғана жарамды.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Басқа дәрілік препараттардың долутегравир фармакокинетикасына әсері Интеграза класына төзімділік болған кезде долутегравирдің әсерін төмендететін барлық факторлардан аулақ болу керек.

Долутегравир негізінен UGT1A1 арқылы метаболизденеді. Долутегравир сонымен қатар UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-гликопротеин (P-gp) және сүтбездің қатерлі ісігіне төзімді ақуыздың (BCRP) субстраты болып табылады; осылайша, осы ферменттерді қоздыратын дәрілік препараттар плазмадағы долутегравирдің концентрациясын төмендетіп, долутегравирдің емдік әсерін төмендетуі мүмкін. Көрсетілген ферменттерді тежейтін долутегравир мен басқа дәрілік препараттарды бір мезгілде қабылдаған кезде қан плазмасындағы долутегравир концентрациясының артуы мүмкін.

Долутегравирдің сіңуі кейбір қышқылға қарсы препараттардың көмегімен азаяды.

Долутегравирдің басқа дәрілік заттардың фармакокинетикасына әсері

In vivo жағдайында долутегравир мидазолдарға әсер еткен жоқ, цитохромның көрсеткіші P450 3A4 (CYP3A4). *In vivo* және/немесе *in vitro* деректерінің негізінде долутегравирдің CYP3A4, CYP2C9 және P-gp сияқты кез келген негізгі ферменттің немесе тасымалдағыштың субстраты болып табылатын дәрілік препараттардың фармакокинетикасына әсері күтілмейді.

In vitro жағдайында долутегравир органикалық аниондардың 2 (OCT2) бүйрек ақуызы-тасымалдаушысын және дәрілік препараттар мен токсиндердің экструзиялық ақуыз-тасымалдаушысын (MATE-1) тежеді. *In vivo* жағдайында пациенттерде креатинин клиренсінің 10-14% - ға

төмендегені байқалды (секреторлық фракция ОСТ2 және МАТЕ-1 тасымалына байланысты). *In vivo* жағдайында долутегравир шығарылуы ОСТ2 және/немесе МАТЕ-1 (мысалы, фампридин [далфампридин ретінде де белгілі], метформин) тәуелді болатын қан плазмасындағы дәрілік препараттардың концентрациясын арттыруы мүмкін

In vitro жағдайында долутегравир органикалық аниондардың (ОАТ1) және ОАТ3 тасымалдаушыларының бүйрек арқылы сіңуін тежеді. ОАТ тенофовир субстратының *in vivo* жағдайында фармакокинетикаға әсерінің болмауы негізінде ОАТ1 *in vivo* тежелуі екіталай деген қорытынды жасауға болады. ОАТ3 тежелуі *in vivo* жағдайында зерттелмеген. Долутегравир шығарылуы ОАТ3-ке байланысты дәрілік препараттардың қан плазмасындағы концентрациясын арттыруы мүмкін.

Жекелеген антиретровирустық және басқа дәрілік препараттармен анықталған және теориялық өзара әрекеттесулер 1-кестеде келтірілген.

Өзара әрекеттесу кестесі

Долутегравир мен басқа да бір мезгілде қабылданатын дәрілік препараттар арасындағы өзара әрекеттесу 2-кестеде келтірілген (жоғарылауы «↑» ретінде, төмендеуі «↓» ретінде, өзгерістердің жоқтығы «↔» ретінде, уақытқа тәуелділік қисығының астындағы аудан «AUC» ретінде ең жоғары бақыланатын концентрация «C_{max}» ретінде, дозалау аралығының соңындағы концентрация - «C_τ» ретінде берілген).

1-кесте: Дәрілік өзара әрекеттесуі

Емдік бағыттар бойынша дәрілік препараттар	Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің геометриялық орташа мәні (%)	Бір мезгілде қолдану бойынша ұсынымдар
Антиретровирустық дәрілік препараттар		
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидті емес тежегіштері</i>		
Күшейтілген протеаза тежегіштерінсіз этравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52% C _τ ↓ 88% Этравирин ↔ (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Күшейтілген протеаза тежегіштерінсіз этравирин қан плазмасындағы долутегравирдің концентрациясын төмендетті. Күшейтілген протеаза тежегіштерінсіз этравирин қабылдайтын пациенттер үшін долутегравирдің ұсынылған дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайды. Педиатриялық пациенттерге тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде тәуліктік дозаны қабылдау қажет.

		Атазанавирді/ритонавирді, дарунавирді/ритонавирді немесе лопинавирді/ритонавирді бір мезгілде қабылдамай этравиринді қабылдайтын интеграза тежегіштеріне (INI) резистенттілігі бар пациенттерге долутегравирді қабылдау ұсынылмайды.
Лопинавир/ритонавир + этравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C _{max} ↑ 7% C _t ↑ 28% Лопинавир ↔ Ритонавир ↔	Дозаны түзету қажет емес.
Дарунавир/ритонавир + этравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C _{max} ↓ 12% C _t ↓ 36% Дарунавир ↔ Ритонавир ↔	Дозаны түзету қажет емес.
Эфавиренз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C _{max} ↓ 39% C _t ↓ 75% Эфавиренс ↔ (тарихи бақылау топтары) (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Ересектерде эфавиренз препаратымен бір мезгілде қолданғанда долутегравирдің дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайды. Педиатриялық пациенттерге тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза класына төзімділік болған кезде эфавиренз қамтымайтын балама біріктірілімдерді қарастыру қажет.
Невирапин	Долутегравир ↓ (зерттелмеген, индукция салдарынан эфавирензбен байқалатынға ұқсас әсердің	Ересектерде невирапинмен бір мезгілде қабылдаған кезде долутегравирдің дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайды. Педиатриялық пациенттерге тәулігіне екі рет дене салмағының

	төмендеуі күтіледі)	көрсеткіші негізінде тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза класына төзімділік болған кезде невирапин қамтымайтын балама біріктірілімдерді қарастыру қажет.
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C _{max} ↑ 13% C _τ ↑ 22% Рилпивирин ↔	Дозаны түзету қажет емес.
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштері (КТНТ)</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C _{max} ↓ 3% C _τ ↓ 8% Тенофовир ↔	Дозаны түзету қажет емес.
<i>Протеаза тежегіштері</i>		
Атазанавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91% C _{max} ↑ 50% C _τ ↑ 180% Атазанавир ↔ (тарихи бақылау топтары) (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің тежелуі)	Дозаны түзету қажет емес. Тивикайды атазанавирмен бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг астам дозада тиісті деректердің болмауына байланысты қабылдауға болмайды
Атазанавир/ритонавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _τ ↑ 121% Атазанавир ↔ Ритонавир ↔ (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің тежелуі)	Дозаны түзету қажет емес. Тивикайды атазанавирмен бірге қолданғанда тәулігіне екі рет 50 мг астам дозада тиісті деректердің болмауына байланысты қабылдауға болмайды
Типранавир/ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59%	Ересектерде долутегравирдің ұсынылатын дозасы

	C_{max} ↓ 47% C_{τ} ↓ 76% (UGT 1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	типранавирмен / ритонавирмен бір мезгілде қабылдаған кезде тәулігіне екі рет 50 мг кұрайды. Педиатриялық пациенттерге тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза класына төзімділік болған кезде осы біріктірілімді қабылдаудан аулақ болу керек.
Фосампренавир + ритонавир/ долутегравир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_{τ} ↓ 49% (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Интеграза класына төзімділік болған кезде дозаны түзету талап етілмейді. Интеграза класына төзімділік болған кезде фосампренавир/ритонавир қамтымайтын балама біріктірілімдерді қарастыру қажет.
Дарунавир/ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C_{max} ↓ 11% C_{24} ↓ 38% (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Дозаны түзету қажет емес.
Лопинавир/ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C_{max} ↔ 0% C_{24} ↓ 6%	Дозаны түзету қажет емес.
Басқа вирусқа қарсы дәрілер		
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C_{max} ↑ 29% C_{τ} ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир қан плазмасындағы долутегравир концентрациясын клиникалық маңызды дәрежеде өзгерткен жоқ. Долутегравир қан плазмасындағы даклатасвир концентрациясын өзгерткен жоқ. Дозаны түзету қажет

		емес.
Басқа дәрілер		
<i>Калий өзегінің блокаторлары</i>		
Фампридин (сондай-ақ далфампридин ретінде белгілі)	Фампридин ↑	Долутегравирмен бірге қолдану ОСТ2 тасымалдаушысын тежеу арқылы плазмадағы фампридин концентрациясының артуына байланысты құрысуды туындатуы мүмкін; бірге қолданылуы зерттелмеген. Фампридинді долутегравирмен бірге қолдануға болмайды.
<i>Құрысуға қарсы препараттар</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C _{max} ↓ 33% C _t ↓ 73%	Ересектерде карбамазепинмен бір мезгілде қолданғанда долутегравирдің ұсынылған дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайды. Педиатриялық пациенттерге тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза тежегіштеріне резистенттілігі бар пациенттерге мүмкіндігінше карбамазепинге балама препараттарды пайдалану керек.
Окскарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (зерттелмеген, UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы салдарынан карбамазепинмен бір мезгілде қабылдаған кезде байқалатын эсердің төмендеуіне ұқсас	Ересектерде осы метаболизм индукторларымен бір мезгілде қолданғанда долутегравирдің ұсынылған дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайды. Балаларға тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде тәуліктік дозаны қабылдау қажет. ИнТ-ге резистенттілігі бар пациенттерге мүмкіндігінше метаболизм индукторларынсыз баламалы

	төмендеу күтіледі)	біріктірілімдерді пайдаланған жөн.
<i>Азол тобының антимикотикасы</i>		
Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Посаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (зерттелмеген)	Дозаны түзету қажет емес. Басқа СYP3A4 тежегіштері бойынша алынған деректер негізінде елеулі арту күтілмейді.
<i>Өсімдіктерден алынған әрілік заттар</i>		
Шайқурай	Долутегравир ↓ (зерттелмеген, UGT1A1 және СYP3A ферменттерінің индукциясы салдарынан карбамазепинмен бір мезгілде қабылдаған кезде байқалатын әсердің төмендеуіне ұқсас төмендеу күтіледі)	Ересектерде шайқураймен бір мезгілде қолданғанда долутегравирдің ұсынылатын дозасы тәулігіне екі рет 50 мг кұрайды. Педиатриялық пациенттерге тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде тәуліктік дозаны қабылдау қажет. ИНИ-ге резистенттілігі бар пациенттерге мүмкіндігінше шайқурайсыз балама біріктірілімдерді пайдалану керек.
<i>Антацидтер және тағамдық қоспалар</i>		
Құрамында магний немесе алюминий бар антацидтер	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	Құрамында магний немесе алюминий бар антацидтер долутегравирді қабылдау уақытынан бөлек (долутегравирді қабылдаудан 6 сағат бұрын немесе кемінде 2 сағатан кейін) қабылдануы тиіс.
Кальцийдің тағамдық қоспалары	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39% C _{max} ↓ 37% C ₂₄ ↓ 39% (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	Құрамында кальций және/немесе темір бар тағамдық қоспалар, сондай-ақ мультивитаминдер долутегравирді қабылдау уақытынан бөлек (долутегравирді қабылдаудан 6 сағат бұрын немесе кемінде 2 сағатан кейін) қабылдануы тиіс.
Темірдің тағамдық қоспалары	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54%	қабылдануы тиіс.

	C_{\max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	
Мультивитаминдер	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% C_{\max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (поливалентті иондармен күрделі байланыс)	
<i>Кортикостероидтар</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C_{\max} ↑ 6% C_{τ} ↑ 17%	Дозаны түзету қажет емес.
<i>Гипогликемиялық препараттар</i>		
Метформин	Метформин ↑ Долутегравирмен бір мезгілде тәулігіне 1 рет 50 мг дозада қолданған кезде: Метформин AUC ↑ 79% C_{\max} ↑ 66% Долутегравирмен бір мезгілде тәулігіне 2 рет 50 мг дозада қолданған кезде: Метформин AUC ↑ 145% C_{\max} ↑ 111%	Гликемиялық бақылауды демеп тұру үшін бастапқы кезеңде және долутегравир мен метформинді бір мезгілде қабылдауды аяқтау сатысында метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек. Бүйрек функциясының орташа дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде метформин концентрациясының артуынан туындаған бүйрек функциясының орташа дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде лактатацидоздың даму қаупі жоғары болғандықтан долутегравирмен бір мезгілде қабылдаған кезде метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек.
<i>Микробактерияға қарсы препараттар</i>		

Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C _{max} ↓ 43% C _τ ↓ 72% (UGT1 A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Ересектерде рифампицинмен бір мезгілде қабылдаған кезде долутегравирдің ұсынылатын дозасы интеграза класына төзімділігі болмаған кезде тәулігіне екі рет 50 мг құрайды. Балаларға тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза класына төзімділік болған кезде осы біріктірілімді қабылдаудан аулақ болу керек.
Рифабутин	Долутегравир ↔ AUC ↓ 5% C _{max} ↑ 16% C _τ ↓ 30% (UGT1 A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Дозаны түзету қажет емес.
<i>Пероральді контрацептивтер</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) және норэлгестромин (НГ)	Долутегравир ↔ ЭЭ ↔ AUC ↑ 3% C _{max} ↓ 1% НГ ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↓ 11%	Долутегравир лютеинизациялайтын гормон (ЛГ), фолликулостимуляциялайтын гормон (ФСГ) және прогестерон фармакодинамикасына әсер еткен жоқ. Долутегравирмен бір мезгілде қабылдаған кезде пероральді контрацептивтердің дозасын түзету талап етілмейді.
<i>Анальгетиктер</i>		
Метадон	Долутегравир ↔ Метадон ↔ AUC ↓ 2% C _{max} ↔ 0% C _τ ↓ 1%	Дозаны түзету қажет емес.

Арнайы сақтандырулар

Педиатрияда қолданылуы

Өзара әрекеттесуін зерттеу ересек пациенттердің қатысуымен ғана жүргізілді.

Фертильділік

Долутегравирдің ерлер мен әйелдердің фертильділігіне тигізетін әсері туралы деректер жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер долутегравирдің еркектер немесе ұрғашылардың фертильділігіне әсерінің жоқтығын көрсетеді.

Бала туу потенциалы бар әйелдер

Бала туу потенциалы (БТП) бар әйелдерге долутегравирді қолданғанда (төменде қараңыз) жүйке түтігі ақауларының ықтимал қаупі туралы кеңес беру, оның ішінде контрацепцияның тиімді шараларын қарастыру қажет. Егер жүкті болу жоспарлары болса долутегравирді қабылдауды жалғастырудың қауіптері мен артықшылықтарын бағалау пациенттермен талқылау керек.

Жүктілік немесе лактация кезінде

Ботсванада босану нәтижелерін бақылау әдісімен зерттеуде жүйке түтігі ақауларының санының шамалы өсуі тіркелді; 3591 босануда (0,19%; 95% ДИ 0,09%, 0,40%) аналары ұрықтану кезінде құрамында долутегравир бар ем алған жүйке түтігі ақауларының 7 жағдайы, 19361 босанудағы 21 жағдаймен салыстырғанда (0,11%; 95% ДИ 0,07%, 0,17%) аналары ұрықтану кезінде құрамында долутегравир жоқ ем алды.

Жалпы популяцияда жүйке түтігі ақауларының туындау жиілігі 1000 жаңа туған нәрестеге 0,5-1 жағдайды құрайды (0,05-0,1%). Жүйке түтігі ақауларының көпшілігі ұрықтану кезінен кейінгі құрсақтық дамуының алғашқы 4 аптасында (соңғы етеккірден кейін шамамен 6 аптадан кейін) пайда болады. Долутегравирді қабылдау кезінде жүктілік бірінші триместрде расталса, гестациялық жасты және жүйке түтігі ақауының дамуының сыни кезеңін ескере отырып, долутегравирді басқа антиретровирустық режимге ауыстырумен салыстырғанда жалғастырудың пайдасы мен қаупін пациентпен талқылау керек.

Жүктіліктің антиретровирустық тіркелімінен талданған деректер жүктілік кезінде долутегравир қабылдаған 600-ден астам әйелде ауыр туа біткен ақаулар қаупінің жоғарылауын көрсетпейді, бірақ бүгінгі күні олар жүйке түтігі ақауларының қаупін жою үшін жеткіліксіз.

Жануарларға жүргізілген репродукциялық уыттылық зерттеулерінде жүйке түтігінің ақауларын қоса, ұрықтың дамуына жағымсыз әсері анықталған жоқ.

Жүктіліктің екінші және үшінші триместріндегі әсердің 1000-нан астам нәтижесі бар, олар ұрықтың немесе жаңа туған нәрестенің уыттылығының жоғары қаупін растамайды. Жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде долутегравирді күтілетін пайда ұрық үшін ықтимал қауіпті ақтайтын болса ғана қолдануға болады.

Долутегравир плацента арқылы оңай өтеді. Ананың перифериялық плазмасындағы концентрациясымен салыстырғанда АИТВ жұқтырған

жүкті әйелдерде долутегравирдің орташа (диапазон) концентрациясы ұрықтың кіндігінде 1,28 (от 1,21 до 1,28) есе жоғары болды.

Долутегравирдің жаңа туған нәрестелерге әсері туралы ақпарат жеткіліксіз.
Бала емізу

Долутегравир ана сүтімен аздаған мөлшерде шығарылады. АИТВ жұқтырған, бұрын емделмеген жүкті әйелдер босанғаннан кейінгі екі аптаға дейін долутегравир негізіндегі режимді қабылдаған ашық рандомизацияланған зерттеуде ана сүтіндегі долутегравирдің ана плазмасына медиана (диапазон) қатынасы 0,033 (0,021-ден 0,050) құрады. Долутегравирдің жаңа туған нәрестелерге/сәбилерге әсері туралы ақпарат жеткіліксіз. АИТВ жұқтырған әйелдерге АИТВ-ның берілуіне жол бермеу үшін қандай да бір жағдайларда балаларын емізбеу ұсынылады.

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

Пациенттерге долутегравирмен емдеу кезінде бас айналу сезімі туралы хабарланғаны туралы хабарлау керек. Пациенттің көлік құралдарын басқару немесе механизмдермен жұмыс істеу қабілетін бағалау кезінде оның клиникалық жай-күйін, сондай-ақ долутегравирдің жағымсыз реакцияларының бейінін ескеру қажет.

Қолдану жөніндегі нұсқаулар

Дозалау режимі

Тивикай® препаратымен емдеу АИТВ инфекциясын емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен жүргізілуі тиіс.

Ересектер

Интеграза тежегіштері класының препараттарына құжатпен расталған немесе клиникалық тұрғыдан күдікті резистенттілігі жоқ АИТВ-1 жұқтырған пациенттер.

Долутегравирдің ұсынылатын дозасы тәулігіне бір рет ішке 50 мг құрайды.

Пациенттердің осы тобы долутегравирді кейбір дәрілік препараттармен (мысалы, эфавиренз, невирапин, типранавир/ритонавир, немесе рифампицин) бірге қолданғанда күніне екі рет қабылдауы қажет.

Интеграза тежегіштеріне резистентті (құжатталған немесе клиникалық тұрғыдан күмәнді), АИТВ-1 жұқтырған пациенттер.

Долутегравирдің ұсынылған дозасы тәулігіне екі рет 50 мг құрайды.

Құжатты түрде айғақталған, G140A/C/S, E138A/K/T, L74I салдарлық Q148 + ≥ 2 мутацияларды қамтитын төзімділік бар болған жағдайда, модельдеу, бірнеше кластың төзімділігінің күшеюіне байланысты, емдеу нұсқалары шектелген (кемінде 2 белсенді зат) пациенттер үшін дозаны олардың препараттардың бірнеше класына жоғары төзімділігі салдарынан арттыру қарастырылуы мүмкін деп жорамалдайды.

Мұндай пациенттерде долутегравир қолдану шешімі интеграза тежегіштеріне төзімділікті ескере отырып қабылдануы тиіс.

12 және одан үлкен жастағы 18 жасқа дейінгі және салмағы кемінде 20 кг жасөспірімдер

Интеграза тежегіштеріне резистенттілігі жоқ АИТВ-1 жұқтырған пациенттер үшін долутегравирдің ұсынылатын дозасы тәулігіне бір рет 50 мг құрайды. Балама түрде, қажет болса, күніне екі рет 25 мг қабылдауға болады. Интеграза тежегіштеріне төзімді жасөспірімдерде долутегравирді дозалау бойынша ұсыным үшін деректер жеткіліксіз.

6 жастан 12 жасқа дейінгі және салмағы кемінде 14 кг балалар

Интеграза тежегіштеріне резистенттілігі жоқ АИТВ-1 жұқтырған пациенттерге долутегравирдің ұсынылатын дозасын баланың дене салмағына байланысты анықтайды.

Кесте 2. Балаларға арналған үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар үшін доза ұсыныстары.

Дене салмағы (кг)	Дозасы
14-тен кемінде 20-ға дейін	Тәулігіне бір рет 40 мг
20 немесе одан көп	Тәулігіне бір рет 50 мг

Балама ретінде, егер қаласаңыз, дозаны 2 қабылдауға тең бөлуге болады: дозаның бір бөлігі таңертең, ал екіншісі кешке қабылданады.

Кесте 3. Балаларға арналған үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар үшін балама доза ұсыныстары.

Дене салмағы (кг)	Дозасы
14-тен 20-ға дейін	Тәулігіне екі рет 20 мг
20 немесе одан көп	Тәулігіне екі рет 25 мг

Интеграза тежегіштеріне төзімді жасөспірімдерде долутегравирді дозалау бойынша ұсыным үшін деректер жеткіліксіз.

Ұсақталатын таблеткалар

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар түріндегі Тивикай препараты 6 және одан жоғары жастағы және дене салмағы кемінде 14 кг пациенттерге арналған. Ұсақталатын таблеткалар түріндегі Тивикай препараты 4 апта және одан жоғары жастағы және дене салмағы кемінде 3 кг пациенттерге немесе үлбірлі қабықпен қапталған таблеткаларды қабылдай алмайтын пациенттерге арналған. Пациенттер ұсақталатын таблеткалар мен үлбірлі қабықпен қапталған таблеткаларды қабылдау арасында ауыса алады. Алайда, ұсақталатын таблеткалар мен үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалардың биожетімділігін салыстыруға келмейді, сондықтан олар миллиграмм-миллиграмм қатынасында бір-бірін алмастырмайды. Мысалы, ересектер үшін ұсақталатын таблеткалардың ұсынылатын дозасы 30 мг, ал үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар 50 мг құрайды. Ұсақталатын таблеткаларды қабылдаудан үлбірлі қабықпен қапталған таблеткаларды қолдануға ауысатын пациенттер әрбір препарат үшін спецификалы дозалау жөніндегі ұсыныстарды ұстануға тиіс.

Енгізу әдісі мен жолы

Препарат ішке қабылданады.

Тивикай препаратын тамақтануға қарамастан қабылдауға болады. Интеграза тежегіштеріне төзімділік болған кезде, Тивикайды әсер ету қарқындылығын күшейту үшін ас қабылдау кезінде (әсіресе Q148 мутациясы бар пациенттерде) қабылдаған жөн.

Тұншығу қаупін азайту үшін пациенттерге бір уақытта бір таблеткадан артық жұтуға болмайды және мүмкіндігінше дене салмағы 14-20 кг балаларға ұсақталатын таблеткалар түрінде болғаны жөн.

Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар

Қазіргі уақытта долутегравирмен артық дозаланудың шектеулі тәжірибесі бар.

Бір реттік жоғары дозаларды қабылдаудың шектеулі тәжірибесі (дені сау пациенттерде 250 мг дейін) жағымсыз реакциялар ретінде аталғандардан өзгеше қандай да бір спецификалық белгілерді немесе симптомдарды анықтамады.

Пациентті артық дозаланғанда одан әрі емдеу клиникалық көрсеткіштерге немесе ұлттық токсикологиялық орталықтың ұсынымдарына сәйкес, олар болған жағдайда жүргізілуі тиіс. Долутегравирмен артық дозалану кезінде спецификалық емі жоқ. Артық дозаланған жағдайда пациентке қажет болған жағдайда тиісті медициналық бақылаумен демеуші ем жүргізу керек. Долутегравир қан плазмасының ақуыздарымен көп мөлшерде байланысатындықтан, оны организмнен диализ әдісімен едәуір көлемде шығару екіталай.

Дәрілік препараттың бір немесе бірнеше дозасын өткізіп алу кезіндегі қажетті шаралар

Өткізіп алған дозалар

Егер пациент Тивикай препаратының дозасын кезекті қабылдауды өткізіп алса, ол препаратты келесі қабылдауға дейінгі уақыт 4 сағаттан артық болған жағдайда, өткізіп алған дозаны мүмкіндігінше тезірек қабылдауы тиіс. Егер келесі дозаға дейінгі уақыт 4 сағаттан кем болса, пациент өткізіп алған дозаны қабылдамауы, керісінше препаратты қабылдаудың әдеттегі режимін қайта бастауы тиіс.

Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медициналық қызметкер кеңесіне жүгінуге кеңес беріледі

Дәрілік препаратты стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар

Өте жиі

- бас ауыру
- жүрек айну, диарея

Жиі

- ұйқысыздық, ерекше түстер көру
- депрессия
- мазасыздық
- бас айналу

- құсу, метеоризм, іштің жоғарғы бөлігінің ауыруы, асқазан аумағының ауыруы, асқазан аумағының ыңғайсыздығы
- бөртпе, қышыну
- шаршағыштық
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) және/немесе аспартатаминотрансфераза (АСТ) белсенділік деңгейінің жоғарылауы
- креатинфосфокиназа (КФК) белсенділігінің артуы

Жиі емес

- аса жоғары сезімталдық
- иммундық реактивация синдромы
- суицидтік ойлар, суицид әрекеті (әсіресе анамнезінде депрессия түскен немесе психикалық ауруы бар пациенттерде)
- гепатит
- артралгия
- миалгия

Сирек

- бауырдың жедел жеткіліксіздігі, билирубиннің жоғарылауы

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі

Долутегравирді қабылдаудың бірінші аптасында қан сарысуында креатинин концентрациясының жоғарылағаны байқалды, ол 48 апта бойы сақталды. Бастапқы мәнінен орташа өзгеріс емнің 48 аптасынан кейін 9.96 мкмоль/л құрады. Креатинин деңгейінің жоғарылауы фондық емнің әртүрлі режимдерімен салыстырылмалы болды. Бұл өзгеріс клиникалық тұрғыдан маңызды болып саналмайды, өйткені ол шумақшалық сүзілу жылдамдығының өзгергенін көрсетпейді.

В немесе С гепатиті түріндегі қатар жүретін инфекция

III фазалы зерттеуге бауыр функциясының бастапқы биохимиялық көрсеткіштері норманың жоғарғы шегінен (НЖШ) 5 еседен артық аспаған жағдайда В және/немесе С гепатитінің коинфекциясы бар пациенттерге қатысуға рұқсат етілді. Жалпы, В және/немесе С гепатитінің коинфекциясы бар пациенттердегі қауіпсіздік бейіні В немесе С гепатиті түріндегі қатар жүретін инфекциясы жоқ пациенттерде байқалатынға ұқсас болды, дегенмен АСТ және АЛТ көрсеткіштері нормасынан ауытқу жиілігі ем алатын барлық топтарда В және/немесе С гепатитінің коинфекциясы бар пациенттердің кіші тобында жоғары болды. Долутегравирмен емнің басында В және/немесе С гепатитінің коинфекциясы бар кейбір пациенттерде, әсіресе бұрын В гепатитінің емі тоқтатылған пациенттерде иммунитеттің қалпына келу синдромына сәйкес келетін бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің жоғарылағаны байқалды.

Иммундық реактивация синдромы

Ауыр иммундық тапшылығы бар АИТВ жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық ем (БАРЕ) басталған кезде симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциясы туындауы

мүмкін. Аутоиммундық аурулар туралы да хабарланды (мысалы, Грейвс ауруы және аутоиммундық гепатит); алайда, басталу уақыты анағұрлым құбылмалы болды және бұл оқиғалар емдеу басталғаннан кейін бірнеше айдан кейін туындауы мүмкін.

Метаболикалық параметрлер

Антиретровирустық ем кезінде дене салмағы мен қандағы липидтер мен глюкоза деңгейі жоғарылауы мүмкін.

Балалар популяциясы

Ұсынылған дозаларды қабылдаған 172 нәрестеде, балаларда және жасөспірімдерде (4 апта және одан жоғары, 18 жасқа толмаған және салмағы кемінде 3 кг) жалғасып жатқан P1093 (ING112578) және ODYSSEY (201296) зерттеулерінің қолда бар мәліметтерге сүйене отырып үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар немесе тәулігіне бір рет қолданылатын ұсақталатын таблеткалар, ересек популяциясында байқалғандардан басқа жағымсыз реакциялардың қосымша типтері болған жоқ.

Жағымсыз дәрілік реакциялар туындағанда медициналық қызметкерге, фармацевтикалық қызметкерге немесе, дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса, дәрілік препараттарға болатын жағымсыз реакциялар (әсерлер) жөніндегі 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

50 мг бір таблетканың құрамында

белсенді зат – 52,6 мг натрий долутегравирі (50 мг долутегравирге баламалы)

қосымша заттар: D-маннитол, микрокристалды целлюлоза, повидон К29/32, натрий крахмал гликоляты, тазартылған су, натрий стеарилфумараты,

үлбірлі қабық: опадрай® II сары 85F92461 (жартылай гидролизденген поливинилді спирт, титанның қостотығы (E171), макрогол, тальк, темірдің сары тотығы (E172)).

Тивикай бір таблеткасының құрамында 1 ммольден (23 мг) кем натрий бар, яғни құрамында іс жүзінде натрий жоқ.

Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы

Сары түсті үлбірлі қабықпен қапталған, екі жақ беті дөңес, дөңгелек, бір жағында «SV 572» өрнегі және екінші жағында «50» өрнегі бар таблеткалар.

Шығарылу түрі және қаптамасы

30 таблеткадан тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған, полиэтилен термобаспаланған үлбірмен және бұралатын қақпақпен тығындалған құтыға салынады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау мерзімі

5 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға 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 Poznan

Poland

тел.: +48 61 860 12 00

эл. поштасы: www.delpharm.com

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

ViiV Healthcare UK Limited, Ұлыбритания

(980 Great West Road, Brentford, Middlesex, TW8 9GS, UK)

тел.: +44 (0)20 8380 6200

Эл. поштасы: www.viivhealthcare.com

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттар сапасына қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Registrarius» ЖШС

Мекенжайы: Алматы қ., Бостандық ауданы, Байзақов көшесі 280 үй, Smart Point-2 коворкинг орталығы, 29 кеңсе.

Тел: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Дәрілік препараттың сапасына шағымдарды электронды поштаға жіберу керек: QDNP.Complaints@gsk.com,

Жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды электронды поштаға жіберу керек: safety_kz@smart-pharma.group