

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2024 ж. «01» қарашадағы  
№ N080754 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

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

**Саудалық атауы**

Тивикай

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Долутегравир

**Дәрілік түрі, дозалануы**

Ұсақталатын таблеткалар, 5 мг

**Фармакотерапиялық тобы**

Жүйелі пайдалануға арналған инфекцияға қарсы препараттар. Жүйелі қолдануға арналған вирусқа қарсы препараттар. Тікелей әсер ететін вирусқа қарсы препараттар. Интеграза тежегіштері. Долутегравир.

АТХ коды J05A J03

**Қолданылуы**

Тивикай препараты басқа антиретровирустық дәрілік препараттармен біріктірілімде, адамның иммунтапшылығы вирусы (АИТВ) инфекциясын жұқтырған ересектерді, жасөспірімдер мен 4 аптадан асқан және дене салмағы кемінде 3 кг нәрестелерді емдеу үшін көрсетілген.

**Дәрілік препаратты қолданудың басталуына дейінгі қажетті мәліметтер тізбесі**

***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- препараттың құрамына кіретін белсенді затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық,
- 2 (ОСТ2) органикалық катион тасымалдаушысының субстраттары болып табылатын емдік ауқымы тар дәрілік заттармен бір мезгілде қолдану, соның ішінде, дофетилид, пилсикаинид немесе фампридин (сонымен қатар дальфампридин ретінде белгілі), бірақ олармен шектелмей.

### ***Қолдану кезіндегі қажетті сақтандыру шаралары***

Антиретровирустық терапия 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 +  $\geq 2$  қайталама мутацияларды тасымалдайтын вирустық штамдарға 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 дамуы туралы хабарланды, олар бөртпемен, жүйелік бұзылулармен, кейде бауырдың ауыр реакцияларын қоса, ағзалардың дисфункциясымен сипатталды. Аса жоғары сезімталдық белгілері немесе симптомдары (келесілерді қоса, бірақ олармен шектелмей, ауыр дәрежелі бөртпе немесе бауыр ферменттерінің жоғарылауымен жүретін бөртпе, қызба, жалпы дімкәстік, шаршағыштық, бұлшықеттердегі немесе буындардағы ауырсыну, буллездік зақымдану, ауыз қуысының шырышты қабығының зақымдануы, конъюнктивит, беттің ісінуі, эозинофилия, ангионевроздық ісіну) пайда болған кезде долутегравирді және осындай реакциялар туғызуы мүмкін басқа да дәрілік препараттарды қабылдауды дереу тоқтату қажет. Клиникалық статусты, оның ішінде бауыр аминотрансферазалары мен билирубин көрсеткіштерін бақылау керек. Аса жоғары сезімталдық туындағаннан кейін долутегравирді немесе басқа күдікті белсенді затты қабылдауды тоқтатуды кешіктіру пациенттің өміріне қауіп төндіретін аллергиялық реакцияға әкелуі мүмкін.

### ***Иммунитетті реактивациялау синдромы***

Ауыр иммун тапшылығы бар АИТВ-инфекциясын жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық терапияны (БАРТ) қабылдау кезінде ауыр клиникалық ауруларды немесе симптомдардың нашарлауын тудыруы мүмкін симптомсыз немесе қалдық оппортунистік патогендерге қабыну реакциясы туындауы мүмкін. Әдетте, мұндай реакциялар БАРТ басталғаннан бастап алғашқы бірнеше апта немесе айлар ішінде байқалды. Тиісті мысалдар цитомегаловирустық ретинит, жайылған және/немесе ошақты микобактериялық инфекциялар және *Pneumocystis jirovecii* тудырған пневмония. Қабынудың кез келген симптомдарына баға берілуі керек және қажет болған жағдайда оларға ем тағайындалады. Иммундық реактивация кезінде пайда болатын аутоиммундық бұзылулар (мысалы, Грейвс ауруы және аутоиммундық гепатит) туралы да хабарланды, алайда олардың басталуының хабарланған уақыты

айтарлықтай кең ауқымда өзгеріп отырады және мұндай құбылыстар емдеу басталғаннан кейін бірнеше айдан соң пайда болуы мүмкін.

В және/немесе С гепатитінің ко-инфекциясы бар кейбір пациенттерде долутегравирмен емдеудің басында иммунитетті қалпына келтіру синдромына сәйкес бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің жоғарылауы байқалды. В және/немесе С гепатиті ко-инфекциясы бар пациенттерде бауырдың биохимиялық көрсеткіштерін бақылау ұсынылады. В гепатитіне ем жүргізудің бастапқы кезеңінде немесе оның тиімділігін сақтау үшін В гепатиті ко-инфекциясы бар пациенттерді долутегравирмен емдеуді сақтықпен бастау керек (емдеу хаттамасына жүгініңіз).

#### *Оппортунистік инфекциялар*

Пациенттерге долутегравир немесе кез келген басқа антиретровирустық терапия АИТВ инфекциясын емдемейтіні және олар әлі де оппортунистік инфекцияларға және АИТВ-инфекциясының басқа асқынуларына бейім болуы мүмкін екендігі туралы хабарлау керек. 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, полидәрумендер және индукциялаушы агенттер, этравирин (протеаза тежегіштерін күшейтпей), типранавир/ритонавир, рифампицин, шайқурай және эпилепсияға қарсы кейбір препараттар).

Долутегравир метформин концентрациясын арттырады. Гликемиялық бақылауды ұстап тұру үшін долутегравир мен метформинді бір мезгілде қабылдаудың басында және тоқтатқан кезде метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру қажет. Метформин бүйрек арқылы шығарылады, сондықтан долутегравирмен бір мезгілде қабылдаған кезде бүйрек функциясын бақылау маңызды. Бұл біріктірілім бүйрек функциясының орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде лактоацидоз қаупін арттыруы мүмкін (3а сатысы, 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 бар және/немесе БАРТ-ты ұзақ қабылдаған пациенттерде хабарланды. Пациенттерге егер буындардағы ауырсыну, буын қозғалмауы немесе қозғалғанда қиындықтар байқалса, дәрігерге қаралуға кеңес беру керек.

#### *Дене салмағы және метаболизм параметрлері*

Антиретровирустық ем жүргізу кезінде пациенттің дене салмағының, сондай-ақ қандағы липидтер мен глюкоза деңгейінің артуы байқалуы мүмкін. Мұндай өзгерістер ішінара ауруды бақылауға және пациенттің өмір салтына байланысты болуы мүмкін. Липидтер деңгейіне келетін болсақ, кейбір жағдайларда емдік әсердің дәлелі бар, ал дене салмағының жоғарылауына қатысты салмақ жинауды терапияның қандай да бір нақты түрімен байланыстыратын сенімді дәлелдер жоқ. Қандағы липидтер мен глюкозаны мониторингтеу үшін АИТВ-ны емдеудің белгіленген хаттамасын басшылыққа алған жөн. Липидтер тарапынан болатын бұзылуларды клиникалық практикаға сәйкес емдеу керек.

#### *Ламивудин және долутегравир*

Екі препаратты қабылдау сызбасы – тәулігіне бір рет 50 мг долутегравир үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар және тәулігіне бір рет 300 мг ламивудин екі ірі рандомизацияланған және жасырын зерттеулерде, GEMINI 1 және GEMINI 2 зерттелді. Бұл сызба интеграза тежегіштері класының немесе ламивудинге қатысты препараттарына расталған немесе күдікті төзімділігі болмаған кезде АИТВ-1 инфекциясын емдеу үшін ғана жарамды.

#### *Қосымша заттар*

Тивикай препаратының құрамында бір реттік дозада 1 ммоль аз натрий (23 мг) бар, яғни ол натрийсіз препарат болып саналады.

#### ***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

##### Басқа дәрілік препараттардың долутегравирдің фармакокинетикасына әсері

Интеграза тежегіштері класының препараттарына төзімділік болған кезде долутегравирдің әсерін төмендететін барлық факторлардан аулақ болу керек.

Долутегравир негізінен уридиндифосфат глюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A1 метаболизмі арқылы шығарылады. Долутегравир сонымен қатар UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-гликопротеин (P-gp) және сүт безінің обырына төзімді ақуыздың (BCRP) субстраты болып табылады; осылайша, осы ферменттерді қоздыратын дәрілік препараттар плазмадағы долутегравирдің концентрациясын төмендетіп, долутегравирдің емдік әсерін төмендетуі мүмкін (кестені қараңыз). Көрсетілген ферменттерді тежейтін долутегравир мен басқа дәрілік препараттарды бір мезгілде қабылдаған кезде қан плазмасындағы долутегравир концентрациясының артуы мүмкін (кестені қараңыз).

Кейбір қышқылға қарсы препараттар долутегравирдің сіңу дәрежесін төмендетеді (1-кестені қараңыз).

##### *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 2 (ОСТ2) органикалық аниондардың бүйректік ақуыз-тасымалдаушысын және дәрілік препараттар мен токсиндердің экструзия ақуыз-тасымалдаушысын (МАТЕ) 1 тежеді. *In vivo* жағдайында пациенттерде креатинин клиренсінің 10-14% - ға төмендеуі байқалды (секреторлық фракция ОСТ2 және МАТЕ-1 тасымалына байланысты). *In vivo* жағдайында долутегравир шығарылуы ОСТ2 немесе МАТЕ-1 (мысалы, фампридин [далфампридин ретінде де белгілі], метформин) тәуелді болатын қан плазмасындағы дәрілік препараттардың концентрациясын арттыруы мүмкін (кестені қараңыз).

*In vitro* жағдайында долутегравир органикалық аниондардың (ОАТ1) және ОАТ3 тасымалдаушыларының бүйрек арқылы сіңуін тежеді. Тенофовир субстратының ОАТ фармакокинетикасына *in vivo* 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 заттармен орнатылған және теориялық өзара әрекеттесу кестеде берілген.

#### Өзара әрекеттесу кестесі

1-кестеде долутегравир мен басқа да бір мезгілде қабылданатын дәрілік препараттар арасындағы өзара әрекеттесуі берілген (ұлғаю «↑» ретінде, азаю «↓» ретінде, өзгеріссіз «↔» ретінде, концентрацияның уақытқа тәуелділік қисығының астындағы аудан «AUC» ретінде, ең жоғары бақыланатын концентрация «C<sub>max</sub>» ретінде, дозалау аралығының соңындағы концентрация - «C<sub>t</sub>» ретінде көрсетілген).

#### **1-кесте. Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

<b>Терапиялық бағыттар бойынша дәрілік препараттар</b>	<b>Өзара әрекеттесу кезіндегі өзгерістің орташа геометриялық мәні (%)</b>	<b>Бір мезгілде қолдану бойынша ұсынымдар</b>
<b>Антиретровирустық дәрілік препараттар</b>		
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидті емес тежегіштері</i>		
Этравирин протеазаның күшейтілген тежегіштерінсіз	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C <sub>t</sub> ↓ 88%  Этравирин ↔ (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің	Этравирин протеазаның күшейтілген тежегіштерінсіз долутегравирдің қан плазмасындағы концентрациясын төмендетті. Этравиринді протеазаның күшейтілген тежегіштерінсіз бір

	индукциясы)	<p>мезгілде қолданғанда ересек пациенттерге ұсынылатын долутегравирдің дозасын тәулігіне екі рет қабылдау керек. Бала жасындағы пациенттер тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде есептелген тәуліктік дозаны қабылдау қажет.</p> <p>Атазанавирді/ритонавирді, дарунавирді/ритонавирді немесе лопинавирді/ритонавирді бір мезгілде қабылдамай этравиринді қабылдайтын интеграза (INI) тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге долутегравирді қабылдау ұсынылмайды (бұдан әрі кестеден қараңыз).</p>
Лопинавир / ритонавир + этравирин	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C<sub>max</sub> ↑ 7% C<sub>t</sub> ↑ 28%</p> <p>Лопинавир ↔ Ритонавир ↔</p>	Дозаны түзету қажет емес.
Дарунавир / ритонавир + этравирин	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 25% C<sub>max</sub> ↓ 12% C<sub>t</sub> ↓ 36%</p> <p>Дарунавир ↔ Ритонавир ↔</p>	Дозаны түзету қажет емес.
Эфавиренз	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 57% C<sub>max</sub> ↓ 39% C<sub>t</sub> ↓ 75%</p> <p>Эфавиренз ↔ (тарихи бақылау топтары)</p>	Эфавирензбен бір мезгілде қолданғанда ересек пациенттерге ұсынылатын долутегравирдің дозасын тәулігіне екі рет қабылдау керек. Бала жасындағы пациенттер тәулігіне екі рет дене салмағының

	(UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	көрсеткіші негізінде есептелген тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге құрамында эфавиренз жоқ баламалы біріктірілімдерді қарастыру қажет.
Невирапин	Долутегравир ↓ (Зерттелмеген, индукция салдарынан эфавирензбен байқалатынға ұқсас әсердің төмендеуі күтіледі)	Невирапинмен бір мезгілде қолданғанда ересек пациенттерге ұсынылатын долутегравирдің дозасын тәулігіне екі рет қабылдау керек. Бала жасындағы пациенттер тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде есептелген тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге невирапинді қамтымайтын балама біріктірілімдерді қарастыру қажет
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12% C <sub>max</sub> ↑ 13% C <sub>t</sub> ↑ 22% Рилпивирин ↔	Дозаны түзету қажет емес.
<i>Кері транскриптазаның нуклеозидті тежегіштері (КТНТ)</i>		
Тенофовир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 1% C <sub>max</sub> ↓ 3% C <sub>t</sub> ↓ 8% Тенофовир ↔	Дозаны түзету қажет емес.
<i>Протеаза тежегіштері</i>		
Атазанавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C <sub>t</sub> ↑ 180% Атазанавир ↔	Дозаны түзету қажет емес. Тивикайды тиісті деректердің жеткіліксіздігіне байланысты атазанавирмен

	(тарихи бақылау топтары) (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің тежелуі)	бір мезгілде қолданған кезде тәулігіне екі рет 30 мг астам дозада қабылдауға болмайды.
Атазанапир / ритонапир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C <sub>t</sub> ↑ 121%  Атазанапир ↔ Ритонапир ↔ (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің тежелуі)	Дозаны түзету қажет емес.  Тивикайды тиісті деректердің жеткіліксіздігіне байланысты атазанапирмен бір мезгілде қолданған кезде тәулігіне екі рет 30 мг астам дозада қабылдауға болмайды.
Типранавир/ритонапир (ТПВ+РТВ)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C <sub>t</sub> ↓ 76%  (UGT 1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Типранавирмен/ритонапирмен бір мезгілде қолданғанда ересек пациенттерге ұсынылатын долутегравирдің дозасын тәулігіне екі рет қабылдау керек. Бала жасындағы пациенттер тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде есептелген тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге препараттардың бұл біріктірілімін қабылдауға болмайды. (4.4-бөлімді қараңыз).
Фосампренапир + ритонапир/ (ФПВ+РТВ)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C <sub>t</sub> ↓ 49%  (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің	Интеграза класына төзімділік болмаған кезде дозаны түзету талап етілмейді. Интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге құрамында фосампренапир/ритонапир



	индукциясы)	жоқ баламалы біріктірілімдерді қарастыру қажет.
Дарунавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 38%  (UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы)	Дозаны түзету қажет емес.
Лопинавир / ритонавир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>24</sub> ↓ 6%	Дозаны түзету қажет емес.
<b>Басқа вирусқа қарсы дәрілер</b>		
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир долутегравирдің қан плазмасындағы концентрациясын клиникалық маңызды дәрежеде өзгерткен жоқ. Долутегравир қан плазмасындағы даклатасвирдің концентрациясын өзгерткен жоқ. Дозаны түзету қажет емес.
<b>Басқа дәрілер</b>		
<i>Калий өзекшелерінің блокаторлары</i>		
Фампридин (дальфампридин ретінде де белгілі)	Фампридин ↑	Долутегравирмен бір мезгілде қолдану ОСТ2 тасымалдаушысын тежеу арқылы қан плазмасындағы фампридин концентрациясының жоғарылауы салдарынан құрысуды туындатуы мүмкін; бір мезгілде қолдану зерттелмеген. Фампридинді долутегравирмен бір мезгілде қолдануға

		болмайды.
<i>Құрысуға қарсы препараттар</i>		
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓ 33% C <sub>t</sub> ↓ 73%	Карбамазепинмен бір мезгілде қолданғанда ересек пациенттерге ұсынылатын долутегравирдің дозасын тәулігіне екі рет қабылдау керек. Бала жасындағы пациенттер тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде есептелген тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге мүмкіндігінше карбамазепинге балама препараттарды қолдану керек.
Оксакарбазепин Фенитоин Фенобарбитал	Долутегравир ↓ (Зерттелмеген, UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы салдарынан карбамазепинмен бір мезгілде қабылдаған кезде байқалатын әсердің төмендеуіне ұқсас төмендеу күтілуде)	Осы метаболизм индукторларымен бір мезгілде қолданғанда ересек пациенттерге ұсынылатын долутегравирдің дозасын тәулігіне екі рет қабылдау керек. Бала жасындағы пациенттер тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде есептелген тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге мүмкіндігінше метаболизм индукторларынсыз баламалы біріктірілімдерді пайдалану керек.
<i>Азол тобының антимикотиктері</i>		
Кетоконазол Флуконазол	Долутегравир ↔ (Зерттелмеген)	Дозаны түзету қажет емес. Басқа CYP3A4 тежегіштері

Итраконазол Посаконазол Вориконазол		бойынша алынған деректер негізінде елеулі ұлғаю күтілмейді.
<i>Өсімдіктен жасалған дәрілік заттар</i>		
Шайқурай	Долутегравир ↓ (Зерттелмеген, UGT1A1 және CYP3A ферменттерінің индукциясы салдарынан карбамазепинмен бір мезгілде қабылдаған кезде байқалатын әсердің төмендеуіне ұқсас төмендеу күтілуде)	Шайқураймен бір мезгілде қолданғанда ересек пациенттерге ұсынылатын долутегравирдің дозасын тәулігіне екі рет қабылдау керек. Бала жасындағы пациенттер тәулігіне екі рет дене салмағының көрсеткіші негізінде есептелген тәуліктік дозаны қабылдау қажет. Интеграза тежегіштеріне төзімділігі бар пациенттерге мүмкіндігінше шайқурайсыз баламалы біріктірілімдерді пайдалану керек.
<i>Антацидтер және тағамдық қоспалар</i>		
Құрамында магний немесе алюминий бар антацидтер	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72%  (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	Құрамында магний немесе алюминий бар антацидтерді долутегравирді қабылдау уақытынан бөлек (долутегравирді қабылдаудан 6 сағат бұрын немесе кемінде 2 сағаттан кейін) қабылдау керек.
Кальцийдің тағамдық қоспалары	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39%  (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	Құрамында кальций және/немесе темір бар тағамдық қоспаларды, сондай-ақ мультивитаминдерді долутегравирді қабылдау уақытынан бөлек (долутегравирді қабылдаудан 6 сағат бұрын немесе кемінде 2 сағаттан кейін) қабылдау керек.
Темірдің тағамдық қоспалары	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56%	қабылдаудан 6 сағат бұрын немесе кемінде 2 сағаттан кейін) қабылдау керек.

	(поливалентті иондармен кешенді байланысу)	
Мультидәрумендер	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33% C <sub>max</sub> ↓ 35% C <sub>24</sub> ↓ 32% (поливалентті иондармен кешенді байланысу)	
<i>Кортикостероидтар</i>		
Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 6% C <sub>t</sub> ↑ 17%	Дозаны түзету қажет емес
<i>Гипогликемиялық препараттар</i>		
Метформин	Метформин ↑ Долутегравирмен бір мезгілде тәулігіне бір рет 50 мг дозада қолданған кезде: Метформин AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Долутегравирмен бір мезгілде тәулігіне екі рет 50 мг дозада қолданған кезде: Метформин AUC ↑ 145% C <sub>max</sub> ↑ 111%	Гликемиялық бақылауды ұстап тұру үшін бастапқы кезеңде және метформинмен долутегравирді бір мезгілде қолдануды аяқтау сатысында метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек. Бүйрек функциясы орташа дәрежеде бұзылған пациенттерде метформин концентрациясының артуына байланысты бүйрек функциясы орташа дәрежеде бұзылған пациенттерде лактатацидоздың даму қаупінің жоғарылауы салдарынан долутегравирмен бір мезгілде қабылдаған кезде метформин дозасын түзету мүмкіндігін қарастыру керек.
<i>Микобактерияға қарсы препараттар</i>		
Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54%	Рифампицинмен бір мезгілде қолданғанда

	<p>С<sub>max</sub> ↓ 43%  С<sub>т</sub> ↓ 72%  (UGT1 A1 және  СYP3A  ферменттерінің  индукциясы)</p>	<p>интеграза класына  төзімділік болмаған кезде  ересек пациенттерге  ұсынылатын  долутегравирдің дозасын  тәулігіне екі рет қабылдау  керек.  Бала жасындағы  пациенттер тәулігіне екі рет  дене салмағының  көрсеткіші негізінде  есептелген тәуліктік дозаны  қабылдау қажет.  Интеграза тежегіштеріне  төзімділігі бар  пациенттерге  препараттардың бұл  біріктірілімін қабылдауға  болмайды.</p>
Рифабутин	<p>Долутегравир ↔  AUC ↓ 5%  С<sub>max</sub> ↑ 16%  С<sub>т</sub> ↓ 30%  (UGT1 A1 және  СYP3A  ферменттерінің  индукциясы)</p>	<p>Дозаны түзету қажет емес.</p>
<i>Пероральді контрацептивтер</i>		
Этинилэстрадиол (ЭЭ) және норэргестромин (НГ)	<p>Долутегравир ↔  ЭЭ ↔  AUC ↑ 3%  С<sub>max</sub> ↓ 1%</p> <p>НГ ↔  AUC ↓ 2%  С<sub>max</sub> ↓ 11%</p>	<p>Долутегравир лютеиндеуші  гормонның (ЛГ),  фолликулды  стимуляциялайтын  гормонның (ФСГ) және  прогестеронның  фармакодинамикасына әсер  етпеді. Долутегравирмен  бір мезгілде қабылдаған  кезде пероральді  контрацептивтердің  дозасын түзету талап  етілмейді.</p>
<i>Анальгетиктер</i>		
Метадон	<p>Долутегравир ↔  Метадон ↔  AUC ↓ 2%</p>	<p>Дозаны түзету қажет емес.</p>

	$C_{max} \leftrightarrow 0\%$ $C_t \downarrow 1\%$	
--	---	--

### Балалар

Өзара әрекеттесуді зерттеу ересек пациенттердің қатысуымен ғана жүргізілді.

### ***Арнайы сақтандырулар***

Тивикай препаратының құрамында бір реттік дозада 1 ммоль аз натрий (23 мг) бар, яғни ол натрийсіз препарат болып саналады.

### *Педиатрияда қолдану*

4 аптадан кіші немесе дене салмағы 3 кг-дан кем нәрестелердегі долутегравирдің қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Интеграза тежегіштеріне төзімді балалар мен жасөспірімдерге долутегравирдің дозасын ұсыну үшін деректер жеткіліксіз.

### *Бала туу әлеуеті бар әйелдер*

Бала туу әлеуеті бар әйелдерді (БӨӘ) долутегравирді қабылдаған кезде шарананың жүйке түтігі ақауларының даму қаупі туралы хабардар ету (төменде қараңыз), оның ішінде контрацепцияның тиімді шараларын қарастыру қажет.

Егер әйел жүктілікті жоспарласа, пациентпен долутегравирмен емдеуді жалғастырудың пайдасы мен қауіптерін талқылау керек.

### *Жүктілік немесе лактация кезінде*

Ботсванда босану нәтижелерін бақылау деректері бойынша жүйке түтігі ақауларының жиілігінің шамалы ұлғаюы тіркелді;

Жүйке түтігі ақауларының көпшілігі бала көтергеннен кейінгі эмбриональды дамудың алғашқы 4 аптасында дамиды (соңғы етеккірден шамамен 6 апта өткен соң). Долутегравирді қабылдау кезінде бірінші триместрде жүктілік расталған кезде пациентпен шарананың мерзімін және жүйке түтігі ақауының дамуы үшін сыни кезеңді назарға ала отырып, антиретровирустық терапияның басқа сызбасына көшумен салыстырғанда долутегравирді қабылдауды жалғастырудың пайдасы мен қауіпін талқылау керек.

Жүкті әйелдердегі антиретровирустық препараттар тіркелімінен алынған деректерді талдау жүктілік кезінде долутегравирді қабылдаған 600-ден астам әйелде туа біткен күрделі ақаулардың даму қаупінің жоғары екендігін көрсетпейді, бірақ қазіргі уақытта мұндай деректер жүйке түтігі ақауларының даму қаупін жоққа шығару үшін жеткіліксіз.

Жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде долутегравирді қолданғаннан кейін жүктіліктің 1000-нан астам нәтижелері бар, бұл эмбриональдық немесе неонатальдық даму үшін жоғары қауіптің болуын растамайды. Егер күтілетін пайда шарана үшін ықтимал қауіпті ақтайтын болса, жүктіліктің екінші және үшінші триместрінде долутегравирді қолдануға жол беріледі.

Долутегравир аз мөлшерде емшек сүтімен шығарылады. Долутегравирдің жаңа туған нәрестелерге немесе бала еметін жастағы сәбилерге әсері туралы ақпарат жеткіліксіз.

АИТВ-инфекциясын жұқтырған әйелдерге АИТВ-ның берілуіне жол бермеу үшін қандай жағдайда да балаларын емізбеу ұсынылады.

*Препараттың көлік құралын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

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

### **Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

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

#### ***Дозалау режимі***

##### ***Ересектер***

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

Долутегравирдің ұсынылатын дозасы тәулігіне бір рет ішке 30 мг (5 мг ұсақталатын алты таблетка) құрайды.

Осы топтың пациенттері кейбір дәрілік препараттармен (мысалы, эфавиренз, невирапин, типранавир / ритонавир немесе рифампицин) бір мезгілде қолданғанда тәулігіне екі рет долутегравир қабылдауы тиіс.

*Интеграза тежегіштері класының препараттарына резистенттілігі бар (құжатпен расталған немесе клиникалық күдікті) АИТВ-1 инфекциясын жұқтырған пациенттер*

Долутегравирдің ұсынылатын дозасы тәулігіне екі рет 30 мг (5 мг ұсақталатын алты таблетка) құрайды.

G140A/C/S, E138A/K/T, L74I учаскелерінде Q148 +  $\geq 2$  қайталама мутацияларын қамтитын құжатпен расталған тұрақтылық болған кезде модельдеу емдеудің шектеулі нұсқалары бар пациенттер үшін (2 белсенді заттан кем) препараттардың бірнеше класстарына олардың жоғары төзімділігі салдарынан дозаны ұлғайтуды қарастыруға болатындығын болжайды.

Мұндай пациенттерге долутегравирді қолдану шешімі интеграза тежегіштеріне төзімділікті ескере отырып қабылдануы тиіс.

*Жасөспірімдер мен 4 аптадан асқан балалар және дене салмағы 3 кг-дан кем емес нәрестелер*

*Интеграза тежегіштері класының препараттарына резистенттілігі жоқ АИТВ-1 инфекциясын жұқтырған пациенттер.*

Долутегравирдің ұсынылатын дозасын пациенттің дене салмағына және жасына байланысты анықтайды (2-кестені қараңыз).

**2-кесте.****Балаларға арналған ұсақталатын  
таблеткаларды дозалау бойынша  
ұсынымдар**

<b>Дене салмағы (кг)</b>	<b>Доза</b>
3-тен бастап 6-дан кем	Тәулігіне бір рет 5 мг
6-дан бастап 10-нан кем < 6 ай ≥ 6 ай	Тәулігіне бір рет 10 мг Тәулігіне бір рет 15 мг
10-нан бастап 14-тен кем	Тәулігіне бір рет 20 мг
14-тен бастап 20-дан кем	Тәулігіне бір рет 25 мг
20-дан бастап және одан көп	Тәулігіне бір рет 30 мг

Балама ретінде, егер қаласаңыз, дозаны 2 қабылдауға тең бөлуге болады: дозаның бір бөлігі таңертең, ал екіншісі кешке қабылданады (3-кестені қараңыз).

**3-кесте.****Балаларға арналған ұсақталатын  
таблеткаларды дозалау бойынша балама  
ұсынымдар**

<b>Дене салмағы (кг)</b>	<b>Доза</b>
3-тен бастап 6-дан кем	--
6-дан бастап 10-нан кем < 6 ай ≥ 6 ай	тәулігіне екі рет 5 мг тәулігіне екі рет 10 мг
10-нан бастап 14-тен кем	тәулігіне екі рет 10 мг
14-тен бастап 20-дан кем	тәулігіне екі рет 15 мг
20-дан бастап және одан көп	тәулігіне екі рет 15 мг

*Интеграза тежегіштері класының препараттарына резистентті АИТВ-1 инфекциясын жұқтырған пациенттер.*

Интеграза тежегіштеріне төзімді жасөспірімдер мен балаларда долутегравирді дозалау бойынша ұсыным үшін деректер жеткіліксіз.

**Пациенттердің ерекше топтары*****Егде жастағы пациенттер***

65 және одан жоғары жастағы пациенттерде долутегравирді қолдану бойынша деректердің шектеулі саны бар. Егде жастағы пациенттерге жас ересек пациенттермен салыстырғанда дозаны түзету қажет екендігі туралы ешқандай дәлел жоқ.

***Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер***

Бүйрек функциясы жеңіл, орташа немесе ауыр дәрежелі бұзылған (креатинин клиренсі (КК) < 30 мл/мин, диализде жүрмеген) пациенттер



үшін дозаны түзету талап етілмейді. Диализбен ем алатын пациенттер үшін деректер жоқ, бірақ бұл топта фармакокинетикада өзгерістер күтілмейді.

#### *Бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бауыр функциясы жеңіл немесе орташа дәрежеде бұзылған пациенттер үшін дозаны түзету қажет емес (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А немесе В класстары). Бауыр функциясы ауыр дәрежеде бұзылған пациенттер бойынша деректер жоқ (Чайльд-Пью шкаласы бойынша С класы), сондықтан мұндай пациенттер долутегравирді сақтықпен қолдануы тиіс.

#### *Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар*

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. Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар түріндегі Тивикай препараты 6 және одан жоғары жастағы және дене салмағы кемінде 14 кг 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 қабылдайды.

#### *Қабылдау уақыты көрсетілген қолдану жиілігі*

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. Ұсақталатын таблеткаларды ауыз суда ерітуге немесе бүтін күйінде ауыз сумен жұтуға болады.

Еріткен кезде судың қажетті мөлшері тағайындалған таблеткалар санына байланысты болады. Жұтпас бұрын таблетканы толығымен еріту керек. Алайда, таблеткаларды шайнауға, кесуге немесе майдалауға болмайды. Препараттың дозасын оны дайындағаннан кейін 30 минут ішінде қабылдау қажет. Егер 30 минуттан астам уақыт өтсе, дайындалған дозаны утилизациялау және жаңа дозаны дайындау керек. Таблетканы ерітуге арналған толық нұсқаулар қосымша парақта берілген (қараңыз. Қолдану бойынша қадамдық нұсқаулар).

Тұтас таблеткаларды жұтқан кезде препаратпен тұншығу мүмкіндігі салдарынан тұншығу қаупін азайту үшін пациенттер бір уақытта бір таблеткадан артық қабылдамауы тиіс.

## **ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУ**

**Қабылдауды бастамас бұрын осы нұсқаулықты толығымен және мұқият оқып шығыңыз.**

Таблеткаларды жұта алмайтын нәрестеге немесе балаға дозаны дайындау және енгізу үшін таза ауыз суды қолданып, нұсқауларды орындаңыз.

### **Маңызды ақпарат**

Осы дәрілік затты әрдайым емдеуші дәрігердің ұсынымдарына сәйкес беріңіз. Егер сізде күмән туындаса, емдеуші дәрігеріңізбен кеңесіңіз.

**Таблеткаларды шайнамаңыз, бөлмеңіз немесе ұсақтамаңыз.**

Егер сіз әдеттегі уақытта кезекті дозаны қабылдауды ұмытып кетсеңіз, оны мүмкіндігінше ертерек қабылдаңыз. Егер келесі дозаны 4 сағаттан аз уақыт ішінде қабылдау қажет болса, өткізіп алған дозаны өткізіп жіберіңіз және келесі дозаны қажетті уақытта қабылдаңыз. Содан кейін емдеуді әдеттегідей жалғастырыңыз. Қос дозаны және дәрігер тағайындағаннан көп қабылдауға болмайды.

Артық дозаланған жағдайда шұғыл медициналық көмекке жүгініңіз.

Егер сіздің балаңыз таблеткаларды жұта алса және жұтуды қаласа, келесі қадамдарды өткізіп жіберуге болады.

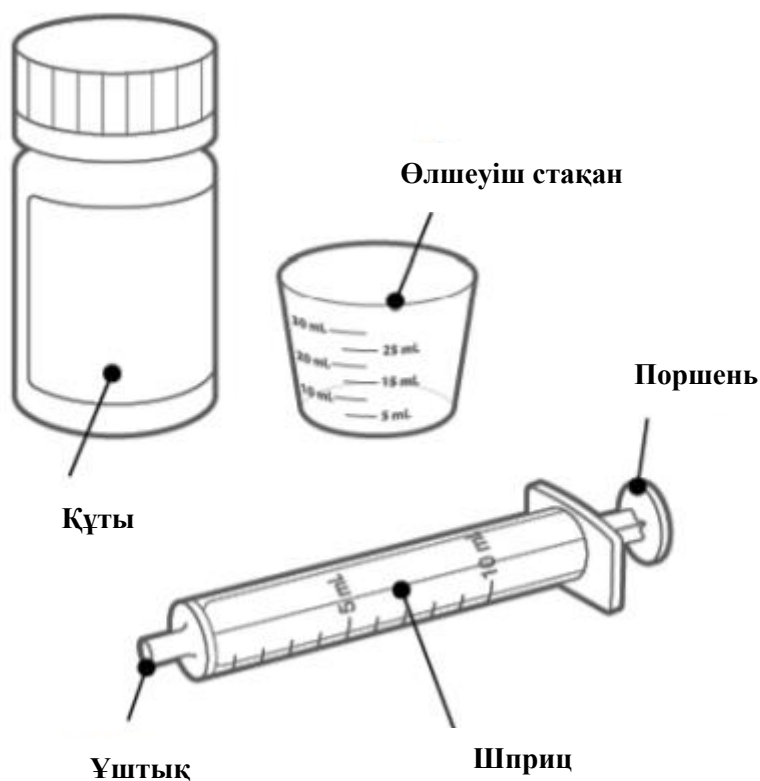
### **Қаптама ішінде (№1 суретті қараңыз):**

- 60 таблетка бар құты.
- Дозалауға арналған жиынтық:
  - Өлшеуіш стақан: оны балаларға дәрілік зат дайындау және беру үшін қолданыңыз.
  - Шприц: оны дәрілік затты нәрестелерге беру үшін қолданыңыз.

### **Сондай-ақ Сізге қажет:**

- Таза ауыз суы.

№1 сурет



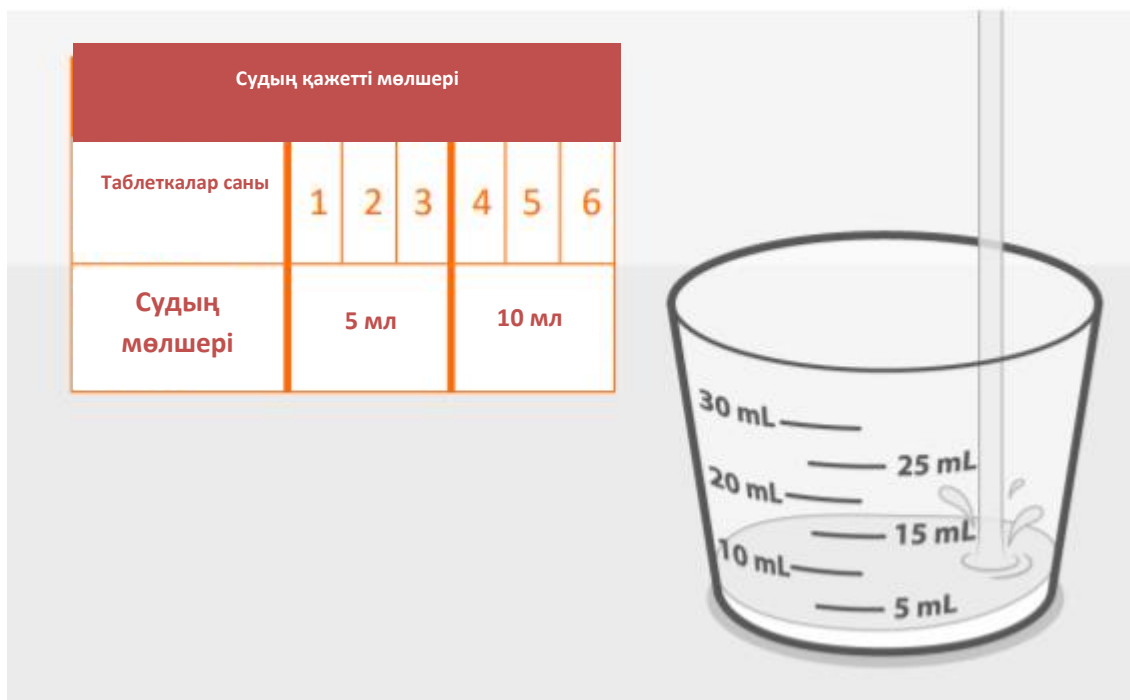
## Дайындау

### 1. Суды құйыңыз

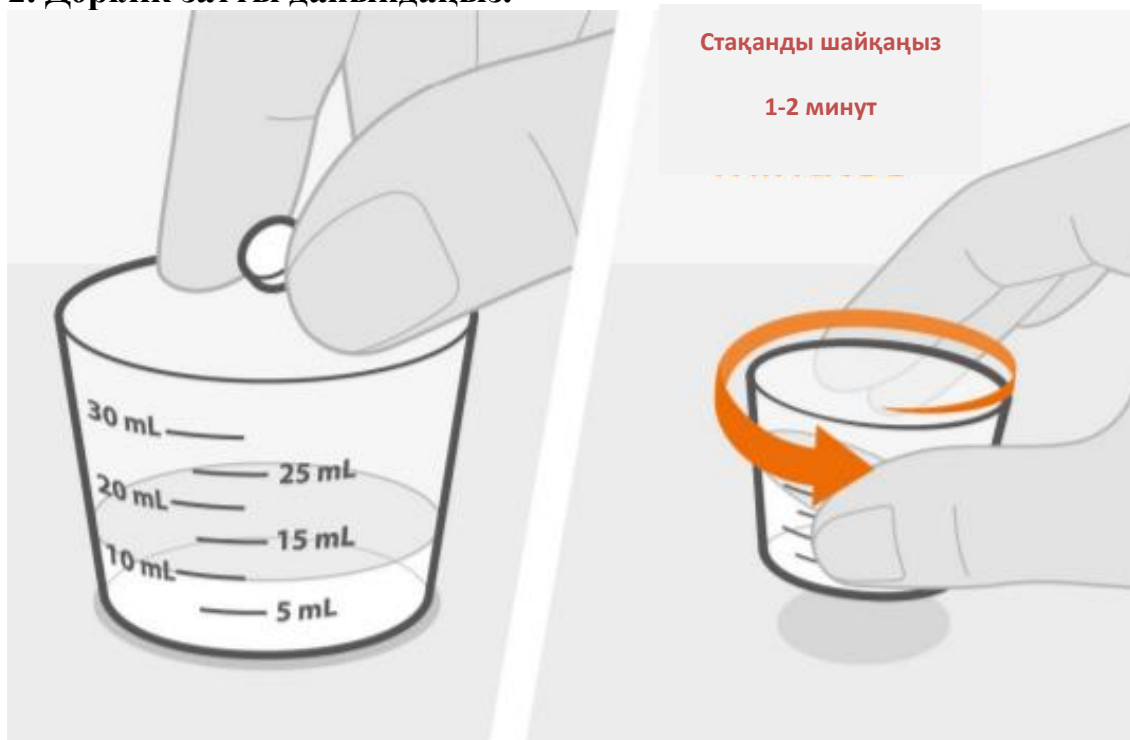
- Өлшеуіш стаканға таза ауыз суды құйыңыз.  
Судың қажетті мөлшері туралы төмендегі нұсқаулықта белгіленген дозаға қажет судың мөлшері көрсетілген.

### Тек ауыз суды қолданыңыз.

Дозаны дайындау үшін басқа сусындар мен тағамдарды **пайдаланбаңыз.**



## 2. Дәрілік затты дайындаңыз.



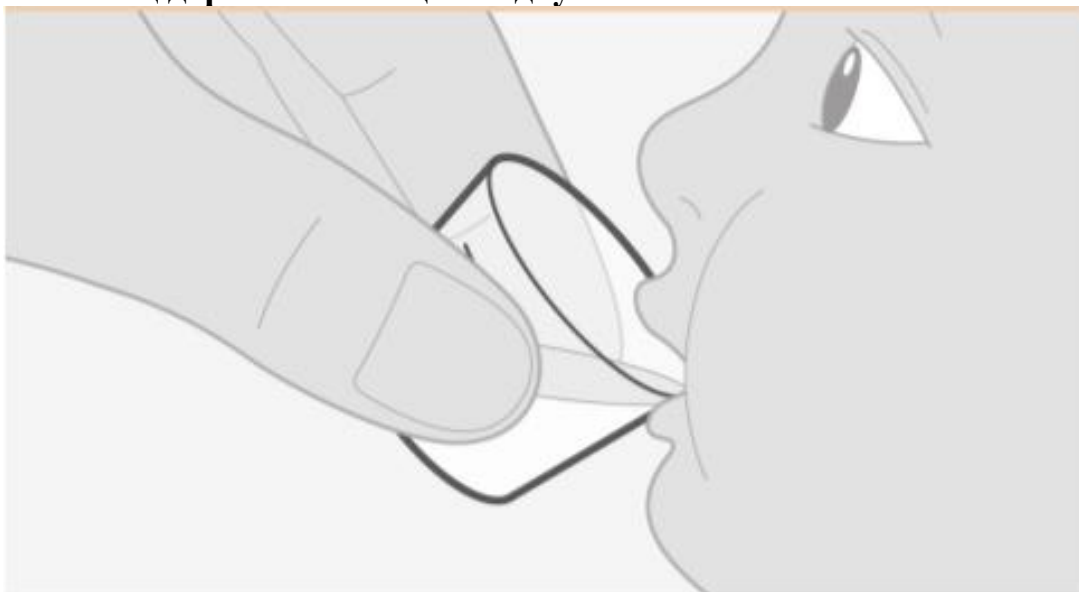
- Суға таблетканың белгіленген санын қосыңыз.
- Таблетканы (таблеткаларды) еріту үшін стаканды 1-2 минут шайқаңыз. Су бұлыңғыр болады. Дәрілік затты төгіп алмау үшін абай болыңыз.
- Дәрілік заттың дайын екеніне көз жеткізіңіз. Егер таблетканың ерімеген бөлшектері болса, олар ерігенше стаканды шайқаңыз.
- Егер сіз дәрілік затты **төгіп** тастасаңыз, төгілген жерді тазалаңыз.
- Қалған дайындалған дәрілік затты төгіп тастаңыз және жаңа **дозаны жасаңыз**

**Дәрілік заттың дозасын дайындағаннан кейін 30 минут ішінде қабылдау керек.** Егер 30 минуттан астам уақыт өтсе, дайындалған дәрілік затты төгіп тастаңыз және жаңасын дайындаңыз.

**Дәрілік затты қабылдау**

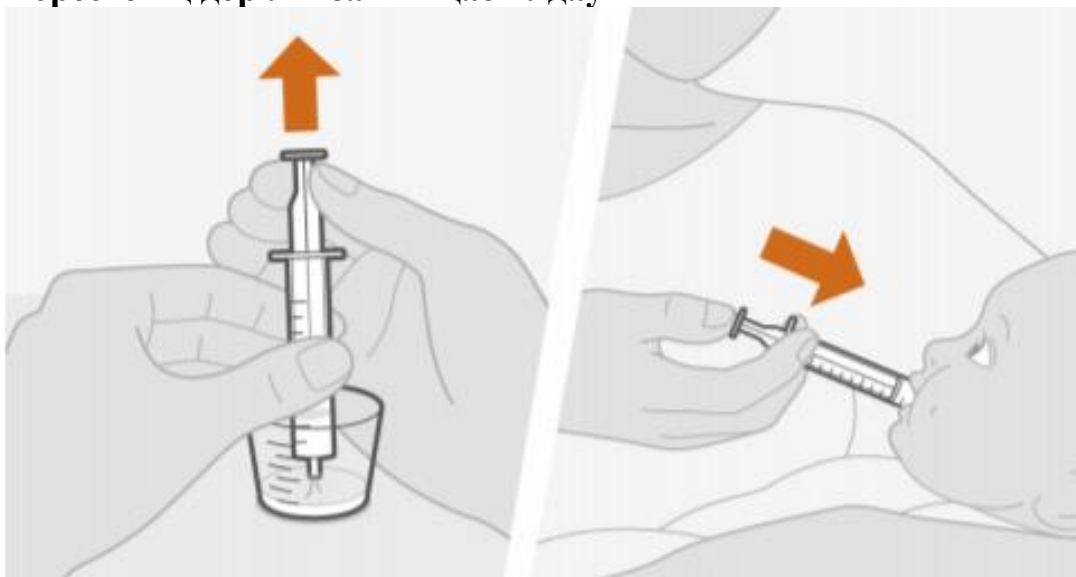
### **3. Дәрілік затты қабылдаңыз**

#### **Баланың дәрілік затты қабылдауы**



- Баланың тік тұрғанына көз жеткізіңіз. Балаңызға дайындалған дәрілік затты ішуге беріңіз.
- Стақанға тағы 5 мл ауыз су қосыңыз, араластырыңыз және балаңызға ішкізіңіз.
- Егер стақанда дәрілік зат қалса, баланың толық дозаны ішуі үшін шараны қайталаңыз.

#### **Нәрестенің дәрілік затты қабылдауы**



- Шприцтің ұшын дайындалған дәрілік затқа салыңыз және поршеньді жоғары қарай тартып, шприцке жинаңыз.
- Шприцтің ұшын баланың ұртының ішкі жағына қойыңыз. Дозаны баяу енгізу үшін поршеньді абайлап басыңыз.
- Стаканға тағы 5 мл ауыз су қосыңыз және араластырыңыз. Қалған дәрілік затты шприцке жинаңыз және оны нәрестеге беріңіз.
- Егер стаканда дәрілік зат қалса, нәресте толық дозаны алу үшін, шараны қайталаңыз.  
Дәрілік затты жұтып қойғанша күтіңіз.

## Тазалау

### 4. Дозалау бөліктерін тазалаңыз.



- Стаканды ағынды сумен шайыңыз.
- Шприцтен поршеньді тартып алыңыз және шприцтің жеке бөліктерін сумен шайыңыз. Қайта жинау және сақтау алдында бөлшектерді толығымен құрғатыңыз.
- Барлық пайдаланылған бөлшектерді келесі дозаны дайындамас бұрын тазалау керек.

## Емдеу ұзақтығы

Тивикайды дәрігер ұсынған уақыт ішінде қабылдаңыз.

### **Артық дозалану жағдайында қабылдау қажет болатын шаралар**

Қазіргі уақытта долутегравирмен артық дозаланудың шектеулі тәжірибесі бар.

Бір реттік жоғары дозаларды қабылдаудың шектеулі тәжірибесі (дені сау еріктілерде 250 мг дейін) жағымсыз реакциялар ретінде аталғандардан өзгеше қандай да бір спецификалы симптомдардың немесе белгілердің болуын көрсетпейді.

Артық дозаланғанда пациентті одан әрі емдеу клиникалық көрсеткіштерге немесе олар болған жағдайда, Ұлттық токсикологиялық орталықтың

ұсынымдарына сәйкес жүргізілуі тиіс. Долутегравирдің артық дозалануы кезінде спецификалы ем жоқ. Артық дозаланған жағдайда пациентке қажет болған жағдайда тиісті медициналық бақылаумен демеуші ем көрсету 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***

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 жаңғыртуы тиіс.

### ***Тоқтату симптомдары қаупінің болуын көрсету***

Емдеуші дәрігердің кеңесінсіз Тивикайды қабылдауды тоқтатпаңыз.

Дәрігердің тиісті нұсқауларын алғанға дейін қабылдауды тоқтатпаңыз.

### ***Дәрілік препаратты қолдану тәсілін түсіндіру үшін медицина қызметкеріне консультацияға жүгіну бойынша ұсынымдар***

Препаратты қолдану туралы сұрақтар туындаған жағдайда емдеуші дәрігерге қаралыңыз.

## **ДП стандартты қолдану кезінде көрініс беретін жағымсыз реакциялар сипаттамасы және осы жағдайда қабылдау керек шаралар**

### ***Өте жиі***

- бас ауыруы
- жүрек айну, диарея

### ***Жиі***

- ұйқысыздық, әдеттен тыс түс көру
- депрессия
- мазасыздық
- бас айналу
- құсу, метеоризм
- іштің жоғарғы бөлігіндегі ауырсыну, асқазан аймағындағы ауырсыну, асқазан аймағындағы жайсыздық
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) және / немесе аспартатаминотрансфераза (АСТ) белсенділігі деңгейінің жоғарылауы
- бөртпе, қышу
- шаршағыштық
- креатининфосфокиназа (СРК) деңгейінің жоғарылауы

### ***Жиі емес***

- аса жоғары сезімталдық
- иммунитетті қалпына келтіру синдромы\*\*
- суицидтік ойлар\*, суицид әрекеті\*\* әсіресе анамнезінде депрессия немесе психикалық ауруы бар пациенттерде

- гепатит
- артралгия
- миалгия

#### *Сирек*

- бауыр функциясының жедел жеткіліксіздігі, билирубин деңгейінің жоғарылауы\*\*\*

\*\* төменде «Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасын» қараңыз.

\*\*\* трансаминазалардың жоғары деңгейімен біріктірілімде.

### Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

#### *Зертханалық көрсеткіштердің өзгеруі*

Долутегравирді қабылдаудың бірінші аптасында қан сарысуында креатинин концентрациясының жоғарылауы байқалды, ол 48 апта бойы сақталды. Бастапқы мәннен орташа өзгеріс терапияның 48 аптасынан кейін 9.96 мкмоль/л құрады. Креатинин деңгейінің жоғарылауы фондық терапияның әртүрлі режимдерін қолдану кезінде салыстырмалы болды. Бұл өзгеріс клиникалық тұрғыдан маңызды болып саналмайды, өйткені ол шумақшалық сүзілу жылдамдығының өзгеруін көрсетпейді.

#### *В немесе С гепатиті түріндегі қатарлас инфекция*

В және/немесе С гепатитінің ко-инфекциясы бар пациенттердегі қауіпсіздік бейіні В немесе С гепатиті түріндегі қатарлас инфекциясы жоқ пациенттерде байқалатынға ұқсас болды, дегенмен АСТ және АЛТ көрсеткіштерінің қалыптан ауытқу жиілігі ем алатын барлық топтарда В және/немесе С гепатитінің ко-инфекциясы бар пациенттердің қосалқы тобында жоғары болды. Долутегравирмен емнің басында В және/немесе С гепатитінің ко-инфекциясы бар кейбір пациенттерде, әсіресе бұрын В гепатитінің терапиясы тоқтатылған пациенттерде иммунитетті қалпына келтіру синдромына сәйкес келетін бауырдың биохимиялық көрсеткіштерінің жоғарылауы байқалды.

#### *Иммунитетті реактивациялау синдромы*

Ауыр иммун тапшылығы бар АИТВ инфекциясын жұқтырған пациенттерде біріктірілген антиретровирустық терапия (БАРТ) басталған сәтте симптомсыз немесе қалдық оппортунистік инфекцияларға қабыну реакциясы туындауы мүмкін. Аутоиммунды бұзылулар туралы да хабарланды (мысалы, Грейвс ауруы және аутоиммунды гепатит); дегенмен, олардың басталу уақыты өте кең ауқымда өзгереді және мұндай құбылыстар емдеу басталғаннан кейін бірнеше айдан соң пайда болуы мүмкін.

#### *Метаболизм параметрлері*

Антиретровирустық ем жүргізу кезінде пациенттің дене салмағының, сондай-ақ қандағы липидтер мен глюкоза деңгейінің артуы байқалуы мүмкін.

#### *Балалар*

Тәулігіне бір рет үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалардың немесе ұсақталатын таблеткалардың ұсынылатын дозаларын қабылдаған 172



балалар мен жасөспірімдердің (4 аптадан 18 жасқа дейінгі, дене салмағы кемінде 3 кг) қатысуымен P1093 (ING112578) және ODYSSEY (201296) зерттеулерінде алынған қолда бар деректердің негізінде ересек пациенттерде байқалғандардан басқа, жағымсыз реакциялардың қосымша типтері белгіленбеген.

**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 комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

### **Қосымша мәліметтер**

#### ***Дәрілік препарат құрамы***

Бір таблетканың құрамында

*белсенді зат* - натрий долутегравирі, 5.26 мг (5 мг долутегравирге баламалы),

*қосымша заттар* -

*Түйіршіктің ішіндегі заттар*

Маннитол, микрокристалды целлюлоза, повидон К29/32, натрий крахмалы гликоляты (А типі), тазартылған су<sup>1</sup>

*Түйіршіктен тыс заттар*

Силицирленген микрокристалды целлюлоза, кросповидон (В типі), кальций сульфаты дигидраты, сукралоза, Permaseal PHS-132963 құлпынай кілегейінің хош иістендіргіші, натрий стеарилфумараты

*Үлбірлі қабық*

Aquarius™ BP18237 ақ<sup>2</sup> или Opadry® OY-S-28876 ақ<sup>2</sup>, тазартылған су<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Өндіріс процесінде бұға айналады

<sup>2</sup> Таблетка ядросының массасынан 3.0%–ға (2.0-4.0% диапазонында) массаны мақсатты ұлғайта отырып тазартылған суда үлбірлі қабықтың 12% (м/м) суспензиясы түрінде пайдаланады. Aquarius™ BP18237 ақ және Opadry® OY-S-28876 ақ қолжетімді коммерциялық қабықтар бірдей сапалық және сандық құрамға ие, сондықтан көрсетілген үлбірлі қабықтың кез келгенін қолдануға рұқсат етіледі.

Бір таблеткадағы үлбірлі қабықтың құрамы, миллиграммен:

Гипромеллоза (E464)
Полиэтиленгликоль/макрогол (E1521)
Титанның қостотығы (E171)

#### ***Сыртқы түрінің, иісінің, дәмінің сипаттамасы***

Дөңгелек екі беті дөңес ақ түсті таблеткалар, таблетканың бір жағында «SV H7S» және екінші жағында «5» нақыштамасы бар.

## **Шығарылу түрі және қаптамасы**

60 таблеткадан балалардан қорғалған бұрандалы полипропилен қақпақпен және жылу ұстағыш полиэтилен үлбірмен тығындалған, тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған құтыға салады.

Әр құтыға 2 г Ылғал сіңіргіші бар контейнер салынады.

1 құты өлшеуіш стақанмен, өлшеуіш шприцпен және медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен жиынтықта картон қорапшаға салынады.

## **Сақтау мерзімі**

4 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

## **Сақтау шарттары**

Ылғалдан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамасында, 25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

## **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

## **Өндіруші туралы мәліметтер**

Глаксо Оперэйшенс Ұлыбритания Лимитед (Глаксо Вэллком Оперэйшенс),  
Ұлыбритания

(Priory Street, Уэр, Hertfordshire SG12 0DJ, UK)

Тел.: 44-20-8047-5000

Электрондық пошта: [www.gsk.com](http://www.gsk.com)

## **Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

ViiV Healthcare UK Limited, Ұлыбритания

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

тел.: +44 (0)20 8380 6200

Электрондық пошта: [www.viivhealthcare.com](http://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, электрондық 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](mailto:QDNP.Complaints@gsk.com)

Жағымсыз реакциялар туралы хабарламаларды электронды поштаға жіберу керек: [safety\\_kz@smart-pharma.group](mailto:safety_kz@smart-pharma.group)