

הנדון: טיויקיי 10 מ"ג, 25 מ"ג, 50 מ"ג טבליות מצופות
Tivicay 10 mg, 25 mg, 50 mg Film Coated Tablets
Dolutegravir (as sodium) 10mg, 25mg, 50mg

רופא/ה נכבד/ה
 רוקח/ת נכבד/ה,

חברת גלקסוסמיתקליין ישראל בע"מ (GSK) מבקשת להודיע על עדכון העלונים לרופא ולצרכן של מינוני התכשיר Tivicay 10 mg, 25 mg, 50 mg טבליות מצופות. בהודעה זו כלולים עדכונים מהותיים בלבד.

התוויה מאושרת לתכשירים בישראל:

Tivicay is indicated in combination with other anti-retroviral medicinal products for the treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) infected adults, adolescents and children of at least 6 years of age or older and weighing at least 14 kg.

מקרא לעדכונים המסומנים:

תוספת טקסט - כתב **כחול**

תוספת החמרה - כתב **כחול** – מסומן בצהוב מרקר

מידע שהוסר - כתב אדום חוצה **אדום**

שנוי מיקום טקסט - כתב ירוק

עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לרופא:

4.4 Special warnings and precautions for use

...

Drug interactions

Factors that decrease dolutegravir exposure should be avoided in the presence of integrase class resistance. This includes co-administration with medicinal products that reduce dolutegravir exposure (e.g. magnesium/ aluminium-containing antacid, iron and calcium supplements, multivitamins and inducing agents, etravirine (without boosted protease inhibitors), tipranavir/ritonavir, rifampicin, St. John's wort and certain anti-epileptic medicinal products) (see section 4.5).

When taken with food, Tivicay and supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can be taken at the same time. If Tivicay is administered under fasting conditions, supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium are recommended to be taken 2 hours after or 6 hours before Tivicay (see section 4.5).

...

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

...

Table 3: Drug Interactions

...

Antacids and supplements

Magnesium/ aluminium-containing antacid	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% (Complex binding to polyvalent ions)	Magnesium/ aluminium-containing antacid should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before).
Calcium supplements (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 39%	

	C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39% (Complex binding to polyvalent ions)	<p>Calcium supplements, iron supplements or multivitamins should be taken well separated in time from the administration of dolutegravir (minimum 2 hours after or 6 hours before). When taken with food, Tivicay and supplements or multivitamins containing calcium, iron or magnesium can be taken at the same time. - If Tivicay is taken in a fasted state, such supplements should be taken a minimum 2 hours after or 6 hours before the intake of Tivicay.</p> <p>The stated reductions in dolutegravir exposure were observed with the intake of dolutegravir and these supplements during fasted conditions. In fed state, the changes in exposure following intake together with calcium or iron supplements were modified by the food effect, resulting in an exposure similar to that obtained with dolutegravir administered in the fasted state.</p>
Iron supplements (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56% (Complex binding to polyvalent ions)	
Multivitamin (containing calcium, iron and magnesium) (fasted intake)	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 33% C_{max} ↓ 35% C_{24} ↓ 32% (Complex binding to polyvalent ions)	

...

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Women of childbearing potential (WOCBP) should be counselled about the potential risk of neural tube defects with dolutegravir (see below), including consideration of effective contraceptive measures.

If a woman plans pregnancy, the benefits and the risks of continuing treatment with dolutegravir should be discussed with the patient.

Pregnancy

Tivicay can be used during pregnancy if clinically needed.

A large amount of data on pregnant women (more than 1000 exposed outcomes) indicate no malformative nor fetoneonatal toxicity.

Human experience from a birth outcome surveillance study in Botswana shows a small increase of neural tube defects; 7 cases in 3,591 deliveries (0.19%; 95% CI 0.09%, 0.40%) to mothers taking dolutegravir-containing regimens at the time of conception compared to 21 cases in 19,361 deliveries (0.11%; 95% CI 0.07%, 0.17%) to women exposed to non-dolutegravir regimens at the time of conception. Two large birth outcome surveillance studies (more than 14,000 pregnancy outcomes) in Botswana (Tsepamo) and Eswatini, and other sources, do not indicate an increased risk for neural tube defects after dolutegravir exposure.

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5-1 case per 1,000 live births (0.05-0.1%).

Data from the Tsepamo study show no significant difference in the prevalence of neural tube defects (0.11%) in infants whose mothers were taking dolutegravir at conception (more than 9,400 exposures) compared to those taking non-dolutegravir containing antiretroviral regimens at conception (0.11%), or compared to women without HIV (0.07%).

Data from the Eswatini study show the same prevalence of neural tube defects (0.08%) in infants whose mothers were taking dolutegravir at conception (more than 4,800 exposures), as infants of women without HIV (0.08%).

The incidence of neural tube defects in the general population ranges from 0.5–1 case per 1,000 live births (0.05–0.1%). Most neural tube defects occur within the first 4 weeks of embryonic development after conception (approximately 6 weeks after the last menstrual period). If a pregnancy is confirmed in the first trimester while on dolutegravir, the benefits and risks of continuing dolutegravir versus switching to another antiretroviral regimen should be discussed with the patient taking the gestational age and the critical time period of neural tube defect development into account.

Data analysed from the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) of more than 1000 pregnancies with first trimester dolutegravir treatment do not indicate an increased risk of major birth defects compared to the background rate or women with HIV in over 600 women exposed to dolutegravir during pregnancy but are currently insufficient to address the risk of neural tube defects.

In animal reproductive toxicity studies, no adverse development outcomes, including neural tube defects, were identified (see section 5.3).

More than 1000 outcomes from exposure during second and third trimester of pregnancy indicate no evidence of increased risk of foetal/neonatal toxicity. Dolutegravir may be used during the second and third trimester of pregnancy when the expected benefit justifies the potential risk to the foetus.

Dolutegravir crosses the placenta in humans. In pregnant women living with HIV, the median foetal umbilical cord concentration of dolutegravir was approximately 1.3-fold greater compared with the maternal peripheral plasma concentration.

There is insufficient information on the effects of dolutegravir on neonates.

...

עדכונים מהותיים נעשו בסעיפים הבאים בעלון לצרכן:

2. לפני השימוש בתרופה

...

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

...

- תרופות המכוננות נוגדי חומצה, לטיפול בקשיי עיכול ובצרבת. אל תיקח נוגד חומצה במהלך 6 השעות לפני שאתה לוקח טיויקיי, או לפחות שעתיים אחרי שלקחת אותה (ראה גם סעיף 3).
- תוספי תזונה או מולטי ויטמינים המכילים סידן, תוספי ברזל ומולטי ויטמינים או מגנזיום. אם אתה לוקח טיויקיי עם אוכל, אתה יכול לקחת תוספי תזונה או מולטי ויטמינים המכילים סידן, ברזל או מגנזיום באותו הזמן עם טיויקיי. אם אתה לא לוקח טיויקיי עם אוכל, אל תיקח תוספי תזונה או מולטי ויטמינים המכילים סידן, תוספי ברזל או מולטי ויטמינים מגנזיום במהלך 6 השעות לפני שאתה לוקח טיויקיי, או לפחות שעתיים אחרי שלקחת אותה (ראה גם סעיף 3).

...

הריון, הנקה ופוריות

אם את בהריון, חושבת שיתכן שאת בהריון, או אם את מתכננת הריון:

← התייעצי עם הרופא שלך בנוגע לסיכונים והיתרונות שבנטילת טיויקיי.

נטילת טיויקיי בזמן הכניסה להריון או במהלך 6 השבועות הראשונים של ההריון עלולה להעלות את הסיכון לסוג של מום מולד הנקרא מום של הצינור העצבי (neural tube defect) כגון שדרה שסועה – spina bifida

(פגם בחוט השדרה).

במידה והינך יכולה להיכנס להריון בזמן נטילת טיויקיי:

← **דברי עם הרופא שלך ודוני איתו על הצורך בשימוש באמצעי מניעה כגון קונדום או גלולות.**

יש ליידע את הרופא באופן מיידי אם נכנסת להריון או אם את מתכננת להרות. הרופא ישקול את המשך הטיפול. אין להפסיק לקחת טיויקיי מבלי להתייעץ עם הרופא, משום שזה עלול לפגוע בך ובעובר.
...

3. כיצד תשתמש בתרופה?

...

תרופות נוגדות חומצה

נוגדי חומצה, לטיפול בקשיי עיכול ובצרבת, יכולים למנוע מטיויקיי להיספג לתוך הגוף שלך ולהפוך אותה לפחות יעילה.

אל תיקח נוגד חומצה במהלך 6 השעות לפני שאתה לוקח טיויקיי, או לפחות שעתיים אחרי שלקחת אותה. תרופות אחרות המפחיתות רמות חומציות כמו ראניטידין ואומפראזול ניתן לקחת באותו הזמן כמו טיויקיי.
← פנה לרופא שלך לייעוץ נוסף לגבי נטילת תרופות המפחיתות רמות חומציות יחד עם טיויקיי.

תוספי תזונה או מולטי ויטמינים המכילים סידן, תוספי ברזל ומולטי ויטמינים או מגנזיום

תוספי תזונה או מולטי ויטמינים המכילים סידן, תוספי ברזל או מולטי ויטמינים מגנזיום יכולים למנוע מטיויקיי להיספג בגוף שלך ולפגוע ביעילות שלה.

אם אתה לוקח טיויקיי עם אוכל, אתה יכול לקחת תוספי תזונה או מולטי ויטמינים המכילים סידן, ברזל או מגנזיום באותו הזמן עם טיויקיי. אם אתה לא לוקח טיויקיי עם אוכל, אל תיקח תוסף תזונה או מולטי ויטמין המכיל סידן, תוספי ברזל או מולטי ויטמינים מגנזיום במהלך 6 השעות לפני שאתה לוקח טיויקיי, או לפחות שעתיים אחרי שלקחת אותה.

← פנה לרופא שלך לייעוץ נוסף לגבי נטילת תוספי תזונה או מולטי ויטמינים המכילים סידן, תוספי ברזל או מולטי ויטמינים מגנזיום יחד עם טיויקיי.

...

קיימים עדכונים נוספים. למידע נוסף יש לעיין בעלון לרופא ובעלון לצרכן המעודכנים.

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:
<https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/byDrug> וניתן לקבלם מודפס על-ידי פניה לחברת גלקסוסמיתקליין: רח' בזל 25 פתח תקוה בטלפון: 03-9297100.

בברכה,

טניה רשקובן
רוקחת ממונה