

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR  
Azərbaycan Respublikası  
Səhiyyə Nazirliyi  
Farmakoloji və Farmakopeya  
Ekspert Şurasının sədri



E.M.Ağayev

2022-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

**TİVİKAY** örtüklü tabletlər  
TIVICAY

**Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı:** Doluteqravir

### **Tərkibi**

*Təsiredici maddələr:* 1 tabletin tərkibində 10 mq, 25 mq və ya 50 mq doluteqravir (doluteqravir natrium şəklində) vardır.

*Köməkçi maddələr:* d-mannitol, mikrokristalik selluloza, povidon K29/32, natrium nişastaqlikolyatı, natrium stearil fumarat.

*Örtük:* qismən hidrolizə olunmuş polivinil spirti, titan dioksid, makroqol/PEQ, talk, sarı dəmir oksidi (25 mq və 50 mq-lıq tabletlər üçün).

### **Təsviri**

10 mq – Ağ rəngli, yumru, hər iki tərəfdən qabarıq, bir tərəfinə 'SV 572', digər tərəfinə '10' yazısı həkk olunmuş tabletlərdir.

25 mq – Solğun sarı rəngli, yumru, hər iki tərəfdən qabarıq, bir tərəfinə 'SV 572', digər tərəfinə '25' yazısı həkk olunmuş tabletlərdir.

50 mq – Sarı, yumru, hər iki tərəfdən qabarıq, bir tərəfinə 'SV 572', digər tərəfinə '50' yazısı həkk olunmuş tabletlərdir.

### **Farmakoterapevtik qrupu**

Sistem istifadə üçün virusəleyhinə maddələr. Digər virusəleyhinə maddələr.

**ATC kodu:** J05AX12.

### **Farmakoloji xüsusiyyətləri**

#### **Farmakodinamikası**

##### *Təsir mexanizmi*

*TİVİKAY* inteqrazanın aktiv sahəsinə birləşməklə və İİV-in replikasiyası üçün əhəmiyyətli olan retrovirus dezoksiribonuklein turşusu zəncirinin inteqrasiya mərhələsinin qarşısını almaqla İİV inteqrazasını inhibə edir. Təmizlənmiş İİV-1 inteqrazasından istifadə etməklə aparılan biokimyəvi analizlər və əvvəlcədən hazırlanan DNT substratları 2,7 nM və 12,6 nM-in IC50 qiymətləri ilə nəticələndi. *In vitro* aparılan tədqiqatlarda doluteqravir vəhşi (qeyri-mutant) inteqraza-DNT kompleksinin aktiv sahəsindən tədricən ayrılır ( $t_{1/2}$  71 saat).

##### *Farmakodinamik təsirləri*

*TİVİKAY* ilə monoterapiya alan İİV-1 infeksiyasına yoluxmuş xəstələrdə randomizə olunmuş, dozanı müəyyənləşdirmək məqsədilə aparılan tədqiqatların birində sürətli və dozadan asılı olan virusəleyhinə aktivlik aşkar edilmişdir. İİV RNT-sinin orta hesabla azalmaları müalicənin 11-ci günündə ilkin səviyyə ilə müqayisədə gündə bir dəfə 2 mq, 10 mq və 50 mq doluteqravir qəbul edən

şəxslər üçün müvafiq olaraq 1,5; 2 və 2,5 log 10 təşkil etmişdir. Bu virusəleyhinə cavab reaksiyası 50 mq doza qəbul edən qrupda sonuncu dozadan sonra 3-4 gün saxlanılmışdır.

*-Hüceyrə kulturunda virusəleyhinə aktivlik*

İİV-1 Bal və ya İİV-1 NL432-ə yoluxan mononuklear qan hüceyrələri müvafiq olaraq DTG EC50-nin (yarım-maksimal effektiv konsentrasiya) 0,51 nM və 0,53 nM nəticə göstərmişlər. İİV-1 IIIB-ə yoluxmuş MT-4 hüceyrələri 4-5 gün ərzində doluteqravirin qəbul olunmasından sonra EC50-nin 0,71 və 2,1 nM nəticə göstərmişdir.

Virus inteqrazası ilə aparılan tədqiqatlarda doluteqravir EC50-nin 0,52 nM nəticə göstərməklə virusəleyhinə potensiallıq nümayiş etdirdi. 24 İİV-1 [qrupM (A, B, C, D, E, F və G) və qrup O] və 3 İİV-2 ilə bağlı aparılan PBMC analizlərində İİV-1 ilə bağlı EC50-in həndəsi ortası 0,20 nM idi, EC50 qiymətləri isə 0,02-dən 2,14 nM-ə kimi idi. İİV-2 ilə bağlı EC50-nin həndəsi ortası isə 0,18 nM, EC50 qiymətləri isə 0,09-dan 0,61 nM-a kimi idi.

*-Digər virusəleyhinə maddələr ilə birlikdə virusəleyhinə aktivlik*

İİV əleyhinə aktivliyə malik olan heç bir dərman doluteqravir ilə antaqonist deyil (stavudin, abakavir, efavirenz, nevirapin, lopinavir, amprenavir, enfuvirtid, maravirok, adefovir və ralteqravir ilə birlikdə *in vitro* araşdırmalar aparıldı). Əlavə olaraq, İİV əleyhinə aktivliyə malik olmayan virusəleyhinə maddələrin (ribavirin) doluteqravirin aktivliyi əleyhinə əhəmiyyətli bir təsiri yoxdur.

*-İnsan zərdabı və zərdab zülallarının təsiri*

*In vitro* aparılan tədqiqatlarda 100% insan zülalının iştirakı ilə doluteqravirdə (EC50-də) 75 dəfə dəyişiklik baş verdi və PBMC-da (EC90-da) zülal 64 nq/ml idi. İnteqraz inhibitorlarına davamlı olmayan xəstələrdə doluteqravirin 50 mq doza ilə bağlı konsentrasiyası 1,20 q/ml və beləliklə, qiymətləndirilən PA-EC90-dan 19 dəfə daha çox idi.

*-In vitro müqavimət*

*-Vəhşi növlü İİV-1-dən əldə olunan ştammlar*

S153Y və S153F-də yerdəyişmələrə uğrayan virus qrupu ilə bağlı müşahidə olunan və 4.1 dəfə qat dəyişikliyin olduğu 112 günlük passaj dövründə doluteqravirə qarşı yüksək davamlılığı olan viruslar müşahidə olunmayıb. İİV-1 (NL432) virusunun passajı 56 gün ərzində E92Q (pasaj virusu FC=3.1) və G193E (pasaj virusu FC=3.2) ilə bağlı yerdəyişmələrlə bağlı doluteqravirin iştirakı ilə seçilir. R263K, G118R və S153T ilə bağlı vəhşi virus növləri olan B, C və A/G viruslarının əlavə passajı DTG-in iştirakı ilə seçilib.

*-Rezistent ştammlara qarşı anti-İİV aktivliyi*

Əks transkriptaza inhibitoru və proteaza inhibitoru: Doluteqravir 2 qeyri-nukleotid ((NN)-RTI davamlı), 3 nukleotid ((N)-RTI davamlı) və 2 PI davamlı İİV-1 mutant klonlara qarşı ekvivalent potensiallıq nümayiş etdirdi.

*-İnteqrazanın inhibitoruna davamlı İİV-1 ştammları*

Mutant İİV-1 viruslarına davamlı 60 (28-i tək əvəzləmə, 32-i isə 2 və ya daha çox əvəzləməyə məruz qalır) inteqraz inhibitoru mutagenezdən istifadə edilməklə vəhşi növlü NL-432 virusundan hazırlanıb. Doluteqravir T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R Q148H/K/R və N155H daxil olmaqla tək yerdəyişmələr ilə mutant viruslarına davamlı 28 inhibitordan 27-ə qarşı anti-İİV aktivliyi (FC<5 ilə) nümayiş etdirdi. Həmin zaman ralteqravir mutant virusların 28-dən 17-ə, elvitegravir isə 21-dən 11-ə qarşı aktivlik göstərmişdi. Əlavə olaraq ralteqravir (32-dən 4-ü) və elvitegravir (25-dən 2-i) ilə müqayisədə 2 və daha çox yerdəyişmələrin olduğu mutant viruslarına davamlı 32 inteqraz inhibitorunun 23-ü doluteqravirə qarşı FC <5 nümayiş etdirdi.

*-İnteqrazanın inhibitoruna davamlı İİV-2-ştammları*

Mutant İİV-2 virusları İİV-2 infeksiyasına yoluxan, ralteqravir ilə müalicə alan və müalicəyə cavab verməyən xəstələrlə bağlı olaraq yaradılıb. Müşahidə edilən bütün İİV-2 FC-lər oxşar mutasiyalar ilə bağlı müşahidə edilən İİV-1 FC-lərə oxşar idi. 4 İİV-2 virusuna (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G və E92Q/T97A/N155H/S163D) qarşı doluteqravirin FC davamlılığı <5, E92Q/N155H ilə bağlı 8,5, G140S/Q148R ilə bağlı olan isə 17 idi. S163D ilə olan İİV-2 mutant virusuna qarşı doluteqravir, ralteqravir və elvitegraviri eyni aktivliyi var idi, qalan mutant İİV-2 viruslarına qarşı ralteqravirin FC davamlılığı 6.4-dən 420-ə kimi, elvitegravirin FC davamlılığı isə 22-dən 640-a kimi idi.

*-Ralteqravir ilə müalicədən əldə olunan klinik izolyatlar*

Ralteqravirə genotip və fenotip davamlılığı olan 30 klinik ştammm nümunəsi (orta FC>81) doluteqravirə olan davamlılığı müəyyənləşdirmək üçün yoxlanıldı. Dəyişikliklərin olduğu ştammların sayı G140S + Q148H-da 3,75; G140S + Q148R-də 13,3; T97A + Y143R-də 1,05 və N155H-də 1,37 idi.

Ralteqravir ilə müalicə alan xəstələrdən əldə olunan 705 ralteqravirə davamlı ştammların doluteqravirə olan davamlılığını yoxlamaq üçün analiz aparıldı. Doluteqravir 705 ştammdan 93,9%-ə qarşı 10FC-ə bərabər və ya ondan daha az davamlılığa malik idi. Q148 +1 INSTI yerdəyişməyə davamlılığına malik olan 184 ştammdan 16-sı (9%) və Q148 + 2 INSTI yerdəyişməyə davamlılığa malik olan 92 ştammdan 25-i (27%) 10 dəfədən daha çox dəyişikliyə uğramışdı.

#### *In vivo rezistentlik*

##### *-İnteqraza inhibitorları ilə müalicə almayan xəstələr*

Əvvəllər müalicə almayan xəstələrlə aparılan tədqiqatlarda (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE və FLAMINGO tədqiqatları) gündə bir dəfə 50 mq qəbul olunan *TİVİKAY* ilə müalicə ilə bağlı rezistentlik mutasiyaları müşahidə olunmadı. Əvvəllər müalicə almış (və inteqraza ilə almamış) xəstələrlə (n=354 doluteqravir qrupunda) aparılan SAILING adlı tədqiqatda 17 xəstədən 4-də 48 həftə ərzində müalicədən doğan virus çatışmazlığı ilə inteqraz əvəzlənməsi müşahidə olundu. Bu 4 xəstədən 2-də R263K inteqraz əvəzlənməsi (maksimal FC-1,93), 1-də poliformik V151V/I inteqraz əvəzlənməsi, 1-də isə əvvəlcədən mövcud olan inteqraz mutasiyaları var idi və zənn olundu ki, o inteqraza ilə müalicə olmuşdur və ya inteqrazaya qarşı rezistent virusla yoluxmuşdur (*Klinik tədqiqatlara baxın*).

#### *In vivo rezistentlik*

##### *-İnteqraza inhibitorlarına davamlı olan xəstələr*

VIKING-3 adlı tədqiqatda INI-ə davamlı xəstələrdə *TİVİKAY* (üstəgəl optimallaşdırılmış yardımçı müalicə) preparatı yoxlanıldı. 24 həftə boyu 36 xəstə (183 xəstədən 36-i) protokolla müəyyənleşmiş virusoloji effektivlik qeyd olunmuşdur. 32 xəstə PDVF davamlılığına malik idi, 32 xəstədən 17-də (53%) isə müalicədən doğan mutasiya var idi. Müalicədən doğan mutasiyalar və ya qarışıq mutasiyalar olan bir sıra xəstələrdə müşahidə olundu: L74L/M (1 nəfər), E92Q (2 nəfər), T97A (9 nəfər), E138K/A (8 nəfər), G140S (2 nəfər), Y143H (1 nəfər), S147G (1 nəfər), Q148H/K/R (4 nəfər), N155H (1 nəfər) və E157E/Q (1 nəfər). 17 xəstənin 14-də Q148 meydana gəldi. 5 xəstə 24-48 həftə arasında PDVF ilə üzləşdi, bu beş xəstənin ikisində müalicədən doğan mutasiya var idi. Bir sıra xəstələrdə müalicədən doğan mutasiyalar və qarışıq mutasiyalar müşahidə olundu: L741 (1 nəfər), N155H (2 nəfər).

##### *-Elektrokardiogramma olan təsir*

Plasebo ilə nəzarət olunan randomizasiyalı çarpaz üsulu ilə (cross-over) tədqiqatda 42 sağlam insan təsadüfi ardıcılıqla plasebonun tək dozasını, DTG 250 mq suspenziya (sabit şəraitdə gündə bir dəfə 50 mq qəbul etməklə 3 qat təsir) və moksifloksasin (400 mq, aktiv nəzarət) qəbul etdi. Doluteqravir dozanın qəbul olunmasından sonrakı 24 saat ərzində QT intervalını uzatmadı. Plasebonun nizamlanmasından sonra Fridericia düzəliş metoduna əsaslanan maksimal orta QT dəyişikliyi 1,99 ml/san (1-tərəfli 95%, CI: 4,53 ml/san) idi.

##### *-Böyrək funksiyasına olan təsir*

*TİVİKAY* dərman maddəsinin yoxsaldan istifadə etməklə qan zərdabının kreatinin klirensi (CrCl), qlomerül filtrasiya sürətinə (GFD) və para-aminohippuratdan istifadə etməklə effektiv böyrək plazma axınına (EBPA) olan təsiri gündə bir dəfə 50 mq (12 nəfər), gündə iki dəfə 50 mq (13 nəfər) *TİVİKAY* və gündə bir dəfə plasebo qəbul edən ümumi sayı 37 olan sağlam şəxsin iştirak etdiyi və 14 gün davam edən plasebo ilə nəzarət olunan tədqiqatda qiymətləndirildi. Müalicənin ilk həftəsi ərzində doluteqravir qəbul edən xəstələrdə zərdab kreatinin klirensində ciddi azalma müşahidə olundu. Doluteqravir hər iki dozada qlomerulyar filtrasiya sürətinə və EBPA-a heç bir əhəmiyyətli təsir göstərmədi. *In vitro* tədqiqatlar nəticəsində əldə olunan məlumatlar göstərir ki, klinik tədqiqatlarda müşahidə olunan kreatinində kiçik artım olur, bu isə kreatinin ifraz olunmasına vasitəçilik edən proksimal böyrək kanalçıqların orqanik kation daşıyıcısı 2-nin (OCT2) qeyri-patoloji inhibisiyası səbəbindən meydana gəlir.

##### *Farmakokinetikası*

Doluteqravirin farmakokinetikası sağlam və İİV-ə yoluxan insanlarda eyni idi. Doluteqravirin farmakokinetik dəyişkənliyi aşağı və ortadərəcəli səviyyədə olmuşdur. Sağlam insanlar arasında

keçirilən tədqiqatların 1-ci mərhələsində AUC və  $C_{max}$  ilə bağlı CVb% 20-40%,  $C_t$  isə 30-65% arası idi. DTQ-in farmakokinetik dəyişkənliyi sağlam insanlara nisbətən İİV-ə yoluxan xəstələrdə daha yüksək idi. Fərd daxilində variabellik fərdlər arası variabelliyyə nisbətən (CVw%) daha aşağı idi.

#### *Sorulması*

Doluteqravir oral şəkildə qəbul olunduqdan sonra sürətlə sorulur, dozanın qəbulundan 2-3 saat sonra maksimal plazma konsentrasiyasına ( $T_{max}$ ) çatır. Doluteqravirin farmakokinetikası xətliliyi doza və preparatın formasından asılıdır. Daxilə qəbul edildikdən sonra *TİVİKAY* ümumiyyətlə qeyri-xətti farmakokinetiklik nümayiş etdirmişdir və plazma konsentrasiyası 2-dən 100 mq-ya qədər doza-asılı şəkildə artmışdır, lakin doluteqravirin ekspozisiyasının artması 25-50 mq doza intervalına mütənasibdir.

*TİVİKAY* yeməklə və ya yeməksiz qəbul oluna bilər. Yemək doluteqravirin sorulma dərəcəsini artırır və sorulma sürətini azaldır. Doluteqravirin biotransformasiyası qidanın tərkibindən asılıdır: az yağlılığa malik olan qidalar AUC ( $0-\infty$ )-u 33%, orta yağlılığa malik olanlar 41%, yüksək yağlılığa malik olanlar 66% artırır. Az yağlılığa malik olan qidalar  $C_{max-1}$  46%, orta yağlılığa malik olanlar 52%, yüksək yağlılığa malik olanlar 67% artırır. Ac qarınına olan 2 saat göstərici ilə müqayisədə, az, orta yağlıqlı və yağlı qidanın qəbulu zamanı  $T_{max}$  göstəricisi 3,4 və 5 saat qədər uzanmışdır. Bu artımlar klinik cəhətdən əhəmiyyətli deyil. Doluteqravirin mütləq biotransformasiyası müəyyən edilməmişdir.

#### *Paylanması*

*In vitro* aparılan tədqiqatlara əsasən qeyd etmək olar ki, doluteqravir insan plazması proteinləri ilə yüksək şəkildə (təxminən, 99,3%) birləşir. Suspenziya formasının daxilə qəbulundan sonra paylanma həcmi 12,5 l-dir. Doluteqravirin plazma proteinləri ilə birləşməsi konsentrasiyadan asılı deyil. Ümumi qan və plazma arasında dərmanla əlaqəli radioaktivlik konsentrasiya əmsalları 0,441 və 0,535 arası olur. Bu əmsallar qan hüceyrə komponentləri ilə radioaktivliyin minimal əlaqəsini nümayiş etdirir. Plazmada DTQ-in sərbəst hissəsi sağlam şəxslərdə təxminən 0,2-1,1% arası, orta qaraciyər pozğunluğu olan şəxslərdə 0,4-0,5% arası, ciddi böyrək çatışmazlığı olan şəxslərdə 0,8-1,0% arası, İİV-1 infeksiyasına yoluxan şəxslərdə 0,5% olaraq qiymətləndirilir. Doluteqravir onurğa beyni mayesinə (OBM) daxil olur. Araşdırmalar zamanı əvvəllər müalicə almayan 12 xəstə 16 həftə boyunca doluteqravir, üstəgəl abakavir/lamivudin (3TC) qəbul etdi. 2-ci həftədə OBM-də doluteqravirin konsentrasiyası 15,4 ng/mL, 16-cı həftədə 12,6 ng/mL idi (diapazon 3,7-23,2 ng/mL, zülallarla birləşməmiş plazma konsentrasiyası ilə müqayisədə). OBM: DTG-in plazma konsentrasiya əmsalı 0,11-2,04% arasındadır. OBM-də doluteqravirin konsentrasiyası IC50-ni aşmışdır, hansı ki 2,2 log-da 2 həftəlik terapiyadan sonra və 3,4 log-da 16 həftəlik terapiyadan sonra İİV-1-in RNT-nin median azalması ilə təsdiqlənmişdir (*Farmakodinamikaya* baxın). Doluteqravir kişi və qadınlarda cinsi yollara daxil olur. Uşaqlıq boynu mayesi, uşaqlıq boynu toxumasında AUC stasionar vəziyyətdə 6%-dən 10%-ə kimi idi. AUC stasionar vəziyyətdə spermada 7%, düz bağırsağ toxumasında 17% idi.

#### *Metabolizmi*

Doluteqravir ilkin olaraq CYP3A komponenti ilə UGT1A1 vasitəsi ilə metabolizmə uğrayır (tədqiqatlar zamanı ümumi dozanın 9.7%-i qəbul olunub). Doluteqravir plazmada üstünlük təşkil edən, sirkulyasiya edən komponentdir; dərmanın dəyişilməmiş hissəsinin çox az hissəsi böyrək vasitəsilə xaric olunur (dozanın 1%-dən azı). Oral şəkildə qəbul olunan ümumi dozanın 53%-i dəyişilməmiş halda nəcis vasitəsi ilə xaric olunur. Onun tam və ya hissəvi şəkildə absorbsiya olunmamış dərman hesabına baş verməsi və ya qlükuronid konyuqatı şəklində öd kisəsi vasitəsilə xaric olması məlum deyil. Nəticədə o ilkin komponentlərə qədər bağırsaqlarda parçalanan bilər. Oral şəkildə qəbul olunan dozanın 31%-i sidik vasitəsi ilə xaric olunur (ümumi dozanın 18,9%-i DTG-in qlükuronidi şəklində, 3,0%-i benzil karbonda oksidasiya ilə formalaşan metabolit şəklində, 3,6%-i N-dealkiləşmə metaboliti şəklində).

#### *Eliminasiyası*

Doluteqravirin yarım parçalanma müddəti 14 saatdır, klirensi (CL/F) isə 0,56 L/saatdır.

#### *Xüsusi xəstə qrupları*

##### *-Uşaqlar*

Doluteqravirin farmakokinetikası 10 nəfər 12-18 yaş arası yeniyetmədə qiymətləndirilmişdir və qiymətləndirmə göstərmişdir ki, uşaqlarda və yeniyetmələrdə 50 mq dozada *TİVİKAY* preparatının

gündə bir dəfə qəbulu zamanı doluteqravirin təsiri gündə bir dəfə 50 mq *TIVİKAY* qəbul etmiş böyüklərdə müşahidə edilən təsirlə müqayisə olunandır (Cədvəl 1).

Preparatın farmakokinetikası 6-12 yaş arası 11 uşaqda qiymətləndirilmişdir və qiymətləndirmə göstərmişdir ki, bədən çəkisi ən azı 20 kq olan xəstələrdə gündə bir dəfə 25 mq dozanın və bədən çəkisi ən azı 30 kq olan xəstələrdə gündə bir dəfə 35 mq dozanın qəbulu zamanı doluteqravirin təsiri böyüklərdə müşahidə edilən təsir ilə tutuşdurula bilən olmuşdur. Bədən çəkisi ən azı 40 kq olan xəstələrdə tövsiyə edilən doza gündə bir dəfə 50 mq-dır (Cədvəl 1).

**Cədvəl 1.** Pediatrik farmakokinetik parametrlər.

Yaş	<i>TIVİKAY</i> Doza	Doloteqravirin Farmakokinetik Parametri Həndəsi Orta (CV%)		
		AUC <sub>(0-24)</sub> µg.saət/mL	C <sub>max</sub> µg/mL	C <sub>24</sub> µg/mL
≥12 yaşdan <18 yaşa qədər n=10 <sup>a</sup>	50 mq gündə bir dəfə <sup>a</sup>	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)
≥6 yaşdan <12 yaşadək n=11	~1 mq/kq gündə bir dəfə <sup>b</sup>	50 (64)	3,96 (50)	0,93 (89)

<sup>a</sup>37 kg çəkili bir şəxs gündə bir dəfə 35 mq dərman qəbul etmişdir.

<sup>b</sup>Dörd tədqiqat iştirakçısı gündə bir dəfə 20 mq, 2 iştirakçı gündə bir dəfə 35 mq və 5 iştirakçı gündə bir dəfə 50 mq qəbul etmişdir.

Bundan əlavə, FK qiymətləndirilməsi üzrə populyasiyanın modelləşdirilməsi ilə aparılan tədqiqat göstərmişdir ki, bədən kütləsi ən azı 15 kq, yaşı ən azı 6 olan uşaqlarda *TIVİKAY* tabletlərinin bədən kütləsinə uyğun dozalanması (20 mq, 25 mq, 35 mq, 50 mq) zamanı preparatın təsiri böyüklərdə (50 mq) müşahidə edilən təsirlə tutuşdurula biləndir, həm də burada ən aşağı bədən kütləsi 15 kq-dan 20 kq-a qədərdir ki, bu da 20 mq dozaya uyğundur.

#### *-Yaşlılar*

İİV-1 infeksiyasına yoluxan böyüklərlə bağlı əldə olunan məlumatlara əsaslanaraq qeyd etmək olar ki, müvafiq yaşla bağlı doluteqravirin ekspozisiyasında klinik əhəmiyyətli fərq meydana gəlmir.

65 yaşdan yuxarı şəxslərdə doluteqravirin farmakokinetikası ilə bağlı az məlumat mövcuddur.

#### *-Böyrək pozğunluğu olan şəxslərdə*

Dərmanın dəyişilməmiş hissəsinin çox az hissəsi böyrək vasitəsi ilə xaric olunur. Ağır böyrək çatışmazlığı olan şəxslərdə (CrCl <30 mL/dəq) doluteqravirin farmakokinetikası ilə bağlı tədqiqat aparılıb. Ağır böyrək çatışmazlığı olan (CrCl <30 mL/dəq) və sağlam şəxslər arasında farmakokinetika ilə bağlı heç bir klinik əhəmiyyətli fərq müşahidə olunmayıb. Ağır böyrək çatışmazlığı olan şəxslərdə heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur. Doluteqravir alan dializdə olan xəstələr haqqında məlumatlar məhdud saydadır, lakin təsirində fərqin olması ehtimal olunmur.

#### *-Qaraciyər pozğunluğu olan şəxslərdə*

Doloteqravir ilkin olaraq qaraciyər vasitəsi ilə metabolizmə uğrayır və eliminasiya olunur. Tədqiqatda 8 orta dərəcəli qaraciyər pozğunluğu olan şəxs (Child-Pugh Şkalası üzrə B dərəcəsi) 8 sağlam şəxs ilə müqayisə olundu. 50 mq dozada qəbul olunan doluteqravirin ekspozisiyası hər iki qrupda da eyni idi. Yüngül və orta dərəcəli qaraciyər pozğunluğu olan şəxslərdə heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur. Ağır dərəcəli qaraciyər pozğunluğunun doluteqravirin farmakokinetikasına olan təsiri tədqiq olunmayıb.

#### *-Dərmanı metabolizə edən fermentlərdə polimorfizm*

Dərmanı metabolizə edən fermentlərdəki polimorfizmlərin doluteqravirin farmakokinetikasını klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir şəkildə dəyişdirib dəyişdirməməsinə dair heç bir sübut yoxdur. Sağlam insanlarla aparılan klinik tədqiqatlarda toplanan farmakogenom nümunələrdən istifadə etməklə aparılan analizlərdə məlum oldu ki, doluteqravirin metabolizminin zəif olduğu (UGT1A1 ilə) olduğu şəxslərlə (7 nəfər) müqayisədə UGT1A1 vasitəsi metabolizmin normal getdiyi şəxslərdə doluteqravirin klirensi 32% daha aşağı, AUC isə 46% daha yüksək idi. CYP3A4, CYP3A5 və NR1I2-də olan polimorfizmlərin doluteqravirin farmakokinetikasında olan müxtəlifliklər ilə əlaqəsi yoxdur.

#### *Cins*

Tədqiqatlarda əldə edilən məlumatlara əsaslanaraq (17 kişi, 24 qadın) bir qeyd etmək olar ki, doluteqravirin ekspozisiyası sağlam kişilərə nisbətən sağlam qadınlarda bir az daha yüksəkdir (~20%). Böyüklər üzərində aparılan tədqiqatların 2b və 3-cü mərhələsindən əldə olunan farmakokinetik məlumatlardan istifadə edərək aparılan analizlər nəticəsində məlum oldu ki, doluteqravirin kişi və qadınlara olan təsiri arasında klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir fərq yoxdur.

#### *İrq*

Böyüklər üzərində aparılan tədqiqatların 2-b və 3-cü mərhələsindən əldə olunan farmakokinetik məlumatlardan istifadə edərək aparılan analizlər nəticəsində məlum oldu ki, doluteqravirin müxtəlif irqdən olan insanlara olan təsiri arasında klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir fərq yoxdur. Aparılan tədqiqatlarda yapon xəstələrin doluteqravirin tək dozasını oral şəkildə qəbul etməsindən sonra əldə olunan farmakokinetik nəticələr qərbdə yaşayan xəstələrin (ABŞ) nəticələri ilə eyni idi.

#### *Hepatit B və ya C virusuna eyni vaxtda yoluxma*

Aparılan farmakokinetik analizlər nəticəsində məlum oldu ki, hepatit C virusuna eyni vaxtda yoluxmanın doluteqravirin ekspozisiyasına klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir təsiri yoxdur. Hepatit B-ə eyni vaxtda yoluxan xəstələrlə bağlı çox az məlumat var.

#### *Klinikayaqədərki məlumat*

##### *Onkogenез/mutagenез*

*In vivo* aparılan analizlərdə və məməli hüceyrələri üzərində aparılan analizlər nəticəsində məlum olub ki, doluteqravir mutagen və klastogen deyil. Siçan və siçovullar üzərində aparılan tədqiqatlar nəticəsində müəyyənləşdirilib ki, doluteqravir onkogen deyil.

##### *Reproduktiv Toksiklik*

##### *Fertillik*

Siçovullarda 1000 mq/kq-a dozaya (50 mq insan dozəsindən 33 dəfə çox) qədər doluteqravirin qəbulu dişi və erkəklərdə döl əmələ gətirmə qabiliyyətinə təsir göstərmədi

##### *Hamiləlik*

Gestasiya dövrünün 6-17 günləri ərzində 1000 mq/kq-a dozaya qədər (50 mq insan dozəsindən 37,9 dəfə çox) doluteqravirin oral şəkildə qəbulu hamilə siçovullarda ana toksikliyinə, inkişaf tokikliyinə və teratogenliyə gətirib çıxarmadı.

Gestasiya dövrünün 6-18 günləri ərzində 1000 mq/kq-a dozaya qədər (50 mq insan dozəsindən 0,56 dəfə çox) doluteqravirin oral şəkildə qəbulu hamilə dovşanlarda inkişaf toksikliyinə və teratogenliyə gətirib çıxarmadı. Lakin dovşanlarda 1000 mq/kq-a dozada (50 mq insan dozəsindən 0,56 dəfə çox) toksiklik müşahidə olundu (qida qəbulunun azalması, nəcisin/sidiyin azalması, bədən kütləsinin artımının azalması).

##### *Heyvanlarda toksiklik və/və ya digər farmakologiya*

Doloteqravirin yüksək dozası ilə aparılan müalicənin təsiri meymunlar (38 həftəyə qədər) və siçovullar (26 həftəyə qədər) üzərində aparılan toksiklik tədqiqatlarında qiymətləndirilib. Siçovul və meymunlarda doluteqravirin ilkin təsiri mədə-bağırsaqda olan qıcıqlanmalar və dərmana qarşı davamsızlıqlar oldu. Siçovullarda sistem ekspozisiyası (AUC-a əsaslanan) insanlardakından 32, meymunlarda isə 1,2 dəfə çox oldu. Mədə-bağırsaq toleransızlığı meymunlarda 30 mq/kq insan dozasının ekvivalentində (50 kq insan) və ümumi gündəlik klinik doza 50 mq olmaqla 11 dəfə insan mq/m<sup>2</sup> ekvivalent dozasında meydana çıxmışdır.

##### *Klinik tədqiqatlar*

##### *Təcrübəsiz xəstələr*

Virusəleyhinə müalicələrlə bağlı təcrübəsi olmayan xəstələrdə doluteqravirin effektivliyi iki beynəlxalq, ikiqat kor, 96 həftə davam edən, aktiv nəzarətin olduğu tədqiqatlarda (SPRING-2 ING113086 və SINGLE ING114467) əldə olunan məlumatlara əsaslanır. Həmçinin bura aktiv nəzarətin olduğu və 96 həftə davam edən açıq FLAMINGO (ING114915) tədqiqatından və SINGLE tədqiqatının aşiq fazasından 144 həftəlik tədqiqatından əldə edilən məlumatları da daxil etmək olar.

SPRING tədqiqatında 822 İİV-ə yoluxan və virusəleyhinə müalicələrlə bağlı təcrübəsi olmayan xəstələr gündə bir dəfə ya 50 mq *TİVİKAY*, ya da gündə iki dəfə 400 mq ralteqravir qəbul etdilər. Hər iki dərman fiksasiya olunmuş dozada NRTİ terapiyası ilə birgə verilirdi (ABC.3TC və ya TDF/FTC). Xəstələrin orta yaşı 36 idi, 14%-i qadın, 15%-i qeyri-avropoid irqin nümayəndəsi, 12%-i eyni vaxtda hepatit B və ya C virusuna yoluxan xəstələr, 2%-i isə CDC (C sinfi) qrupu xəstələr idi. Bu xüsusiyyətlər müxtəlif müalicə qruplarında oxşar idi.

SINGLE tədqiqatında 833 İİV-ə yoluxan xəstələr ən azından gündə bir dəfə ya 50 mq *TİVİKAY* ilə abakavir-lamivudin (*TİVİKAY*+ABC/3TC) ya da efavirenz-tenofovir-emtrisitabin (EFV/TDF/FTC) qəbul etdi. Xəstələrin orta yaşı 35 idi, 16%-i qadın, 32%-i qeyri-avropoid irqin nümayəndəsi, 7%-i eyni vaxtda hepatit C virusuna yoluxan xəstələr, 4%-i isə CDC (C sinfi) qrupu xəstələr idi. Bu xüsusiyyətlər müxtəlif müalicə qruplarında eyni idi.

İlkin və digər 48 həftəlik tədqiqatların nəticələri (hər iki qrupla bağlı) aşağıdakı cədvəldə verilib (qısa xarakteristika).

**Cədvəl 2.** 48 həftədə SPRING-2 və SINGLE qruplarının randomizasiyalı müalicələrin viroloji nəticələri.

	SPRING-2		SINGLE	
	<i>TİVİKAY</i> 50 mq Gündə bir dəfə + 2 NRTI n=411	RAL 400 mq Gündə iki dəfə + 2 NRTI n=411	<i>TİVİKAY</i> 50 mq + ABC/3TC Gündə bir dəfə n=414	EFV/TDF/FTC Gündə bir dəfə n=419
İİV-1 RNT < 50 nüsxə /mL*	88%	85%	88%	81%
Müalicə fərqi*	2,5% (95% CI: -2,2%, 7,1%)		7,4% (95% CI: 2,5%, 12,3%)	
Virusəleyhinə heç bir cavab reaksiyası	5%	8%	5%	6%
48 həftə “pəncərə dövrü”ərzində virusla bağlı heç bir məlumatın olmaması	7%	7%	7%	13%
Səbəblər				
Əlavə təsirlər və ya ölüm səbəbindən dərmanın tədqiqinin dayandırılması	2%	1%	2%	10%
Digər səbəblərlə bağlı olaraq dərmanın tədqiqinin dayandırılması	5%	6%	5%	3%
“pəncərə dövrü” zamanı çatışmayan məlumat lakin tədqiqatda qalma	0	0	0	<1%
İİV-1 RNT <50 nüsxə/mL (ilkin mərhələlərdə)				
İlkin Plazma Virus Yüku (nüsxə/ml)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
≤100,000	267/297 (90%)	264/295 (89%)	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100,000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
İlkin göstəricisi CD4+ (hüceyrələr/ mm3)				
<200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200-<350	128/144 (89%)	118/139 (85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
NRTI əsas				
ABC/3TC	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A
Cins				
Kişi	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Qadın	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
İrq				
Ağ (avropoid)	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Afrika-Amerika/Afrika/Digər	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Yaş (il)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)

\* ilkin stratifikasiya faktorları üzrə adaptasiya olunub

48-ci həftəyə qədər əsas müalicə rejimini yeni sinfinə dəyişmiş və ya protokolda icazə verilməmiş əsas müalicə rejimini dəyişmiş və ya effektivliyinə görə müalicəni dayandırmış şəxslər daxildir (yalnız SPRING-2 üçün), 48-ci həftəyə qədər effektivliyin azalması və ya olmamasına görə müalicəni dayandırmış şəxslər və 48-ci həftədə "pəncərə müddətində"  $\geq 50$  nüsxə statusunda olan şəxslər

48-ci həftədə "pəncərə müddətində" ilk gündən başlayan müddətdən 48-ci həftəyə qədər əlavə təsirlər və ya ölüm səbəbindən tədqiqatdan çıxmış şəxsləri daxil edir

tədqiqatdan çıxma razılığı, nəzarətdən çıxma, köçmə, protokoldan yayınma halları daxil edir

*Qeydlər:* ABC/3TC = abakavir 600 mq, lamivudin 300 mq (Kiveksa/Epzikomun (FDC) birgə dozası formasında)

EFV/TDF/FTC = efavirenz 600 mq, tenofovir 300 mq, emtrisitabin 200 mq (Atripla FDC formasında)

N = Hər bir müalicə qrupundakı xəstələrin sayı

96 həftə davam edən tədqiqatın SPRING-2 qrupunda doluteqravir qəbul edən xəstələrdə (81%) viroloji supressiya (İİV-1 RNT  $< 50$  nüsxə /mL) ralteqravir qəbul edən xəstələrdəkindən (76%) daha yüksək idi. 48 həftəlik tədqiqatda *TIVİKAY* və ralteqravir qəbul edən xəstələrdə CD4+T hüceyrə hesabında olan orta dəyişiklik  $230$  hüceyrə/mm<sup>3</sup>, 96 həftəlik tədqiqatda isə bu göstərici doluteqravir qəbul edən xəstələrdə  $276$  hüceyrə/mm<sup>3</sup>, ralteqravir qəbul edən xəstələrdə isə  $264$  hüceyrə/mm<sup>3</sup> idi.

48 həftəlik tədqiqatda SINGLE qrupunda *TIVİKAY*+ABC/3TC ilə virusəleyhinə olan cavab reaksiyası (İİV-1 RNT $<50$  nüsxə/mL) 88% idi, bu da ilkin analizə əsaslanan ( $p=0,003$ ) EFV/TDF/FTC qrupundan (81%) daha yüksək idi. 96 həftədə virusəleyhinə cavab reaksiyası saxlanıldı, *TIVİKAY*+ABC/3TC qrupu (80%) EFV/TDF/FTC qrupundan (72%) daha yüksək idi, müalicə fərqi 8,0 (2,3; 13,8),  $p=0,006$  idi. 48 həftəlik tədqiqatda SINGLE qrupunda CD4+T hüceyrə hesabında olan orta dəyişiklik *TIVİKAY*+ABC/3TC qəbul edən qrupda  $267$  hüceyrə/mm<sup>3</sup>, EFV/TDF/FTC qrupunda isə  $208$  hüceyrə/mm<sup>3</sup> idi. Aralarındakı fərq 58,9 (33,4; 84,4),  $p<0,001$  (əsas fərqləndirmə faktorları üçün nizamlanan təkrarlanan ölçü modeli: İİV-1 RNA və CD4+ T hüceyrə hesabı) idi. Bu analiz əvvəlcədən müəyyənləşdirilmişdi. 48 həftəlik tədqiqatda virusəleyhinə cavab reaksiyasının orta vaxtı SINGLE qrupunda, *TIVİKAY*+ABC/3TC qəbul edən xəstələrdə 28 gün, EFV/TDF/FTC qrupunda isə 84 gün idi ( $p<0,0001$ ). Bu analiz də həmçinin, əvvəlcədən müəyyənləşdirilmişdi. 144 həftəlik açıq fazada virus supressiyası saxlanılmışdır, *TIVİKAY*+ABC/3TC qrupunda (71%), *TIVİKAY*+ABC/3TC qrupuna (63%) nisbətən daha yüksək idi, müalicə fərqi 8,3 (2,0; 14,6) idi.

Həm, SPRING-2, həm də SINGLE tədqiqatlarında virusəleyhinə olan cavab reaksiyalarını ((İİV-1 RNT $<50$  nüsxə/mL) müqayisə edərkən aradakı müalicə fərqləri müxtəlif xüsusiyyətlərə (cins, irq və yaş) görə müqayisə edilə bilən idi.

96 həftə ərzində SPRING-2 və SINGLE tədqiqatlarında İNİ-lərə qarşı rezistentlik mutasiyaları və ya müalicə zamanı yaranmış rezistentlik doluteqravir qrupunda qeyd edilməmişdir. SPRING-2-də 4 şəxs NRTİ qarşı əhəmiyyətli mutasiyalarına görə müalicəni dayandırmışdır və bir şəxsdə ralteqravirə qarşı rezistentlik yaranmışdır; SINGLE tədqiqatında EFV/TDF/FTC qrupunda olan 6 şəxsdə NNRTİ-lərə qarşı rezistentlik və bir şəxsdə NRTİ mutasiyası nümayiş etdirmişdir.

Aktiv nəzarətin olduğu açıq FLAMINGO (ING114915) tədqiqatında 484 İİV-1 infeksiyasına yoluxan və müalicə-almamış xəstələr ya gündə bir dəfə 50 mq *TIVİKAY* və ya gündə bir dəfə 800 mq/100 mq darunavir/ritonavir (DRV/r) qəbul etdilər, hər iki qrup NRTİ müalicəsi aldı (ya ABC/3TC, ya da TDF/FTC). Xəstələrin orta yaşı 34 idi, 15%-i qadın, 28%-i qeyri-avropoid irqin nümayəndəsi, 10%-i eyni vaxtda hepatit B və/və ya C virusuna yoluxan xəstələr, 3%-i isə CDC (C sinfi) qrupu xəstələr idi. Bu xüsusiyyətlər müxtəlif müalicə qruplarında eyni idi. 48 həftə davam edən tədqiqatda virusəleyhinə olan cavab reaksiyası (İİV-1 RNT $<50$  nüsxə/mL) *TIVİKAY* qrupunda (90%) DRV/r qrupunda (83%) olduğundan daha yüksək idi. Aralarındakı fərq 7,1% (0,9; 13,2),  $p=0,025$  idi (95% Cİ). 96-cı həftədə *TIVİKAY* qrupunda viroloji supressiya 80% təşkil edərək DRV/r qrupundan (68%) daha üstün olmuşdur. *TIVİKAY* və ya DRV+RTV müalicə qruplarındakı xəstələrdə İNİ, PI or NRTİ davamlı mutasiyaları müşahidə olunmadı. 96 həftəlik tədqiqatda SPRING-1 (ING112276) qrupundakı xəstələr virusəleyhinə davamlı cavab reaksiyası nümayiş etdirdilər. Belə ki, gündə bir dəfə 50 mq *TIVİKAY* (88%) qəbul edən xəstələrdə virusəleyhinə cavab reaksiyası (İİV-1 RNA $<50$  nüsxə/mL) efavirenz (72%) qəbul edən xəstələrdəkindən daha yüksək idi ( $n=50$ ).

96-cı həftədə *TIVİKAY* 50 mq gündə bir dəfə qrupunda İNİ rezistent mutasiyalar və ya müalicə ilə bağlı rezistentlik qeyd edilməmişdir.



*Virusəleyhinə müalicə ilə bağlı təcrübəsi olan (və integrəza inhibitorları ilə müalicə almamış) xəstələr*

SAILING (ING111762) adlı beynəlxalq tədqiqatda 719 İİV-1 infeksiyasına yoluxan və əvvəllər ART müalicə almış xəstələr gündə bir dəfə ya 50 mq *TIVİKAY*, ya da gündə iki dəfə 400 mq ralteqravir 2 maddədən ibarət əsas müalicə rejimi ilə yanaşı qəbul etdilər. Xəstələrin orta yaşı 43 idi, 32%-i qadın, 50%-i qeyri-avropoid irqin nümayəndəsi, 16%-i eyni vaxtda hepatit B və/və ya C virusuna yoluxan xəstələr, 46%-i isə CDC (C sinfi) qrupu xəstələr idi. Bütün xəstələrin ən az iki növ ART rezistentliyi, 49% xəstələrin isə ən az 3 növ ART rezistentliyi var idi. 48 həftə davam edən SAILING tədqiqatının nəticələri aşağıdakı cədvəldə verilib.

**Cədvəl 3.** 48 həftədə SAILING tədqiqatında randomizasiyalı müalicənin viroloji nəticələri (qısa xarakteristika).

	<i>TIVİKAY</i> 50 mq Gündə bir dəfə+Əsas müalicə N=354	RAL 400 mq Gündə iki dəfə+Əsas müalicə N=361
İİV-1 RNT <50 nüsxə/mL	71%	64%
Müalicə fərqi	7,4% (95% CI: 0,7%, 14,2%)	
Virusəleyhinə heç bir cavab reaksiyası	20%	28%
48 həftə ərzində virusla bağlı heç bir məlumatın olmaması	9%	9%
<b>Səbəbləri</b>		
Əlavə təsirlər və ya ölüm səbəbindən dərmanın tədqiqinin dayandırılması	3%	4%
Digər səbəblərlə bağlı olaraq dərmanın tədqiqinin dayandırılması	5%	4%
“Pəncərə dövründə” tədqiqat zamanı çatışmayan məlumat	2%	1%
<b>İİV-1 RNT&lt;50 nüsxə/mL (ilkin göstəricilərlə ilə)</b>		
İlkin Plazma Virus Yüku (nüsxə/mL)	n/N (%)	n/N (%)
≤50,000 n/mL	186/249 (75%)	180/254 (71%)
>50,000 n/mL	65/105 (62%)	50/107 (47%)
İlkin göstərici CD4+ (hüceyrələr/mm <sup>3</sup> )		
<50	33/62 (53%)	30/59 (51%)
50 <200	77/111 (69%)	76/125 (61%)
200 <350	64/82 (78%)	53/79 (67%)
≥350	77/99 (78%)	71/98 (73%)
<b>Əsas müalicə rejimi</b>		
Fenotipik Həssaslıq Qiymətləri * <2	70/104 (67%)	61/94 (65%)
Fenotipik həssaslıq Qiymətləri * =2	181/250 (72%)	169/267 (63%)
Genotipik Həssaslıq Qiymətləri * <2	155/216 (72%)	129/192 (67%)
Genotipik Həssaslıq Qiymətləri * =2	96/138 (70%)	101/169 (60%)
<b>DRV/r (Əsas müalicədə)</b>		
DRV/r-dan istifadə olunmaması	143/214 (67%)	126/209 (60%)
İlkin PI mutasiyaları ilə DRV/r-in istifadəsi	58/68 (85%)	50/75 (67%)
İlkin PI mutasiyaları olmadan DRV/r-in istifadəsi	50/72 (69%)	54/77 (70%)
<b>Cins</b>		
Kişi	172/247 (70%)	156/238 (66%)
Qadın	79/107 (74%)	74/123 (60%)
<b>İrq</b>		
Ağ (avropoid)	133/178 (75%)	125/175 (71%)
Afrika-Amerika/Afrika/Digər	118/175 (67%)	105/185 (57%)
<b>Yaş (il)</b>		
<50	196/269 (73%)	172/277 (62%)
≥50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
<b>İİV alttipi</b>		

B qrupu	173/241 (72%)	159/246 (65%)
C qrupu	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Digər†	43/57 (75%)	42/67 (63%)
<p>İlkin stratifikasiya faktorlarına görə adaptasiya olunub  § 4 xəstə bir tədqiqatdakı məlumatların tamlığı səbəbindən effektivlik analizlərdən çıxarılıb  *Fenotipik həssaslıq qiyməti və Genotipik Həssaslığı qiyməti – İlkin mərhələdə virus izolyatının həssaslıq nümayiş etdirdiyi Əsas müalicədə ART-nin ümumi sayı  Əsas müalicə rejimi ən az bir aktiv vasitə ilə 2 ART-ə qədər məhdudlaşdırılıb, (n=11 PSS 0, n=2 PSS 3).  †Digər qruplara daxildir: Kompleks (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), bütün digərləri&lt;10.  Qeydlər: BR = əsas müalicə rejimi, RAL = ralteqravir; N = Hər bir müalicə qrupundakı xəstələrin sayı</p>		

48 həftə davam edən SAILING tədqiqatında virusəleyhinə cavab reaksiyası (İİV-1 RNT<50 n/mL) *TİVİKAY* qrupunda (71%) ralteqravir (64%) qrupuna nisbətən statistik cəhətdən daha yüksək idi ( $p=0,030$ ). Virusəleyhinə olan cavab reaksiyası (İİV-1 RNA <50 c/mL) ilə bağlı müalicə fərqi cins, irq və İİV növü kimi əsas xüsusiyyətlər ilə bağlı olaraq fərqli idi. CD4+T hüceyrə hesabında olan orta dəyişikliklər *TİVİKAY* qəbul edən qrupda 24 həftədə 113 hüceyrə/mm<sup>3</sup>, 48 həftədə isə 162 hüceyrə/mm<sup>3</sup>, ralteqravir qəbul edən qrupda isə 24 həftədə 106 hüceyrə/mm<sup>3</sup>, 48 həftədə isə 153 hüceyrə/mm<sup>3</sup> idi.

Statistik cəhətdən ralteqravir (17/361, 5%) qrupuna nisbətən *TİVİKAY* (4/354, 1%) qrupunda daha az xəstə İN geni ilə bağlı müalicəyə cavab vermədi ( $p=0,003$ ).

Ralteqravillə müqayisədə (17/361, 5%) İN genində müalicə ilə bağlı rezistentlik üzündən *TİVİKAY* qrupunda (4/354, 1%) statistik cəhətdən daha az uğursuz müalicə halları qeydə olunmuşdur ( $p=0,003$ ).

#### *İnteqraz inhibitorlarına davamlı xəstələr*

İnteqraza inhibitorları daxil olmaqla bir neçə sinfə qarşı rezistentliyi olan pasiyentlərin iştirakı ilə aparılmış VIKING (ING112961) adlı beynəlxalq, çox mərkəzli, açıq, bir qollu ardıcıl koqort tədqiqatda bəzi xəstələr (27 nəfər) gündə 50 mq *TİVİKAY*, bəziləri isə (24 nəfər) funksional monoterapiyadan 10 gün sonra gündə iki dəfə 50 mq *TİVİKAY* qəbul etdi. Dozanı gündə iki dəfə qəbul edən xəstələrdə (İİV RNA ilə bağlı 1,8 log dəyişiklik) dozanın gündə bir dəfə qəbul edənlərə (1,5 log 10 dəyişiklik, aralarındakı fərq 0,3 log 10,  $p=0,017$ ) nisbətən cavab reaksiyası daha güclü idi. Gündə iki dəfə doza qəbul etməklə əldə olunan yüksək cavab reaksiyası 48 həftəlik müalicə müddətində saxlanıldı (71%-in əksinə 33% <50 nüsxə/mL, ITT-E TLOVR analizi). Dozaların qəbulu zamanı təhlükəsizlik profili oxşar olmuşdur. Daha sonra VIKING-3 tədqiqatında *TİVİKAY* 50 mq gündə iki dəfə, 7 gün funksional monoterapiya ərzində, sonra isə optimallaşmış əsas terapiyanın aparılması və *TİVİKAY* gündə iki dəfə təyininin nəticələri qiymətləndirilmişdir.

VIKING tədqiqatının 3-cü mərhələsində (ING112574) İİV-1 infeksiyasına yoluxan, virusəleyhinə müalicələrə cavab verməyən, ralteqravir və/və ya elvitegravirə qarşı davamlılığı olan xəstələr (böyüklər) 7 gün boyu gündə iki dəfə 50 mq *TİVİKAY* və səkkizinci gündən optimallaşdırılmış müalicə qəbul etdi. 100 və 83 şəxs tədqiqata daxil edilmişdir, 133 Skrininq zamanı İNİ-yə qarşı rezistentliyi olan və 50 – yalnız tarixən rezistentliyi (Skrininq zamanı deyil). İlkin mərhələdə xəstələrin orta yaşı 48 idi, 23%-i qadın, 29%-i qeyri-avropoid irqin nümayəndəsi, 20%-i eyni vaxtda hepatit B və/və ya C virusuna yoluxan xəstələr idi. Orta CD4+140 hüceyrə/mm<sup>3</sup>, ART-dən əvvəlki orta müddət 14 il və CDC (C sinfi) 56% idi. Xəstələrin ART davamlılığı müxtəlif idi: 79%-i  $\geq 2$  NRTI, 75%-i  $\geq 1$  NNRTI və 71%-i  $\geq 2$  Pİ davamlılığına malik idi, 62%-də qeyri-R5 virusu olmuşdur. Viroloji Nəticə populyasiyasından müalicənin effektivliyindən müalicəni dayandıranlar, protokoldan əhəmiyyətli dərəcədə yayınanlar (doluteqravirin dozasının səhv verilməsi, qadağa olmuş dərmanın qəbulu) xaric olunmuşdur.

8 gün ərzində İİV RNT-da olan orta dəyişiklik (ilkin son nöqtə) 1,4 log 10 (95% CI-1,3; -1,5log10,  $p<0,001$ ) idi. Cavab reaksiyası aşağıdakı cədvəldə göstərilirdiyi kimi IN mutasiya yolu ilə əlaqəli idi.

**Cədvəl 4.** IN-ə rezistent mutasiya qrupunda 8-ci gün ərzində virusoloji cavab (Plasma İİV-1 RNA) əleyhinə cavab reaksiyası [8 günlük nəticə].

IN Mutasiya Qrupu	Xəstələrin sayı (virusoloji nəticə populyasiyası)	İlkin mərhələdən 8-ci günə olan dəyişiklik	%>1log10 azalma (8 günə)*
Heç bir Q148H/K/R mutasiyaların olmamağı#	124	-1,60 (0,52)	92%

Q148+1 ikincili mutasiya <sup>^</sup>	35	-1,18 (0,52)	71%
Q148+≥ 2 ikincili mutasiya <sup>^</sup>	20	-0,92 (0,81)	45%
# Yalnız INI-ə davamlı mutasiyalar olan N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q və ya keçmişdə INİ davamlılığı olanlar daxildir			
* İİV RNT-nin olduğu xəstələr daxildir <50 nüsxə/mL (8 gündə)			
<sup>^</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I			

Monoterapiya mərhələsindən sonra xəstələrin mümkün qədər rejimlərini optimallaşdırmaq imkanları var idi.

183 xəstə tədqiqatı 24 həftədə tamamladı və ya yarımçıq kəsdi, 126 xəstəni (69%) 24 həftə ərzində nəticəsi <50 n/mL RNT idi. Q148 ilə bağlı əlavə ikincili mutasiyalı Q148 virusunu daşıyan şəxslərdə 24-cü həftədə cavab reaksiyası daha aşağı idi. Ümumi davamlılıq qiyməti (OSS) 24 həftəlik cavab reaksiyası ilə əlaqəli deyildi.

**Cədvəl 5.** 24 həftəlik tədqiqatda IN-ə davamlı mutasiya qrupunun virus əleyinə cavab reaksiyası və OSS (İİV-1 RNT <50 c/mL).

IN Mutasiya Qrupu	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	Ümumi
Heç bir Q148H/K/R mutasiyanın olmamağı <sup>1</sup>	4/4 (100%)	35/40 (88%)	40/48 (83%)	17/22 (77%)	96/114 (84%)
Q148+1 ikincili mutasiya <sup>2</sup>	2/2 (100%)	8/12 (67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)
Q148+≥2 ikincili mutasiya <sup>2</sup>	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)
<sup>1</sup> N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q və ya yalnız INI-ə əvvəllər davamlılığı olanlar.					
<sup>2</sup> G140A/C/S, E138A/K/T, L74I.					
OSS: Ümumi həssaslıq qiyməti (birləşmiş genotip və fenotip rezistentliyi)					

48 həftəlik tədqiqatda 183 xəstədən (İİV-1 RNT <50 c/mL) 116-sında cavab reaksiyası saxlanıldı. Həmçinin digər qrup xəstələrdə də (Q148 və ya 1 Q148 ilə əlaqəli mutasiyalar) 48 həftə müddətində cavab reaksiyası saxlanıldı. 113 xəstədən 88-də (78%) İİV RNT <50 n/mL, 31 xəstədən 19-da (61%) Q148+1, 16 xəstədən 4-də (25%) Q148+≥2 mutasiyası var idi. Ümumi davamlılıq qiyməti 48 həftəlik cavab reaksiyası ilə əlaqəli deyildi.

Virusəleyhinə cavab reaksiyaları (İİV-1 RNT <50 n/mL) əsas xüsusiyyətlər səbəbindən (cins, irq və yaş) fərqlənirdi. VIKING tədqiqatının 3-cü mərhələsində CD4+T hüceyrəsində olan dəyişiklik 24 həftə ərzində 61 hüceyrə/mm<sup>3</sup>, 48 həftə ərzində 110 hüceyrə/mm<sup>3</sup> idi.

Çoxmərkəzli, ikiqat kor, plasebo ilə nəzarət olunan VIKING-4 tədqiqatında (ING116529) İİV-1 infeksiyasına yoluxan, integras inhibitorları ilə bağlı virusəleyhinə müalicələrə cavab verməyən 30 xəstə 8 gün boyu gündə iki dəfə 50 mq doluteqravir və ya plasebo qəbul etdilər.

İlkin mərhələdə xəstələrin orta yaşı 49 idi, 20%-i qadın, 58%-i qeyri-avropoid irqin nümayəndəsi, 23%-i eyni vaxtda hepatit B və/və ya C virusuna yoluxan xəstələr idi. Orta CD4+160 hüceyrə/mm<sup>3</sup>, ART-dən əvvəlki orta müddət 13 il və CDC (C sinfi) 63% idi. Xəstələrin ART davamlılığı müxtəlif idi: 80%-i ≥2 NRTI, 73%-i ≥1 NNRTI və 67%-i ≥2 Pİ rezistentliyinə malik idi, 83%-də qeyri-R5 virusu olmuşdur. 30 şəxsədən 16-da (53%) ilkin mərhələdə Q148 virusu qeyd edilmişdir.

8-ci gündə müalicənin ilkin son nöqtəsinin müqayisəsi göstərmişdir ki, gündə 2 dəfə 50 mq dozada doluteqravir 8-ci gündə – 1,2 log<sub>10</sub> sürət/ml-ə (95% Cİ -1,5; -0,8 log<sub>10</sub> sürət/ml, p<0,001) bərabər HIV-1-in plazma RNT-nin ilkin göstəriciyə nisbətən dəyişməsinə görə müalicənin korreksiya olunmuş orta fərqi ilə plasebodan daha yaxşı nəticə göstərmişdir. Bu plasebo nəzarətli tədqiqatın 8-ci günündəki nəticələr VIKING-3 tədqiqatındakı nəticələrə, həmçinin integrasaya davamlılığa görə ilkin kateqoriyalara görə uyğun idi. 48-ci həftədə 30 nəfərdən 12-də (40%) İİV-1 RNT-si <50 sürət/ml idi (ITT-E, Snapshot alqoritmi).

VIKING-3 və VIKING-4 tədqiqatlarının birgə təhlili (n=186, VO populyasiyası) İİV RNT<50 n/ml 48-ci həftədə 123/186 (66%) təşkil etmişdir. Q148 mutasiyası olmayan İİV RNT<50 n/ml populyasiyanın sayı 96/126 (76%), Q148+1 22/41 (54%) və Q 148+≥2 ikincili mutasiyalar üçün 5/19 (26%) təşkil etmişdir.

*Antiretroviral Hamiləlik Reyestri*

AHR İyul 2019 etibarilə canlı doğuşla nəticələnən hamiləlik zamanı TIVİKAY istifadəsi barədə 600-dən artıq məlumat almışdır. Bu məlumat ilk trimestr ərzində 370, ikinci/üçüncü trimestr ərzində 230 istifadə hallarından ibarətdir, buraya müvafiq olaraq 12 və 9 anadangəlmə qüsurlu daxildir.

Doluteqravir təsirinə məruz qalan canlı doğuşlar arasında birinci trimestrdə qüsurların rastgəlmə tezliyi (95% CI) 3,2% (1,7%, 5,5%), ikinci/üçüncü trimestrdə isə 3,8% (1,7%, 7,0%) idi.

AHR-dən əldə olunan məlumatlar iki populyasiya sorğu sistemlərindəki (Metropolitan Atlanta Anadangəlmə Qüsurlar Proqramında 100 canlı doğuşa 2,72 qüsür, Texas Anadangəlmə Qüsurlar Reyestrində 100 canlı doğuşa 4,17 qüsür) baza göstəricilərlə müqayisədə doluteqravirin istifadəsi zamanı ciddi anadangəlmə qüsurların riskinin əhəmiyyətli dərəcədə artmadığını göstərmişdir.

#### Uşaqlar

48 həftə davam edən çoxmərkəzi, açıq tədqiqatın (P1093/ING112578) I və II mərhələsində İİV-1 infeksiyasına yoluxan körpə, uşaq və yeniyetmələrdə *TIVİKAY* preparatının farmakokinetik parametrləri, təhlükəsizliyi, tolerantlılığı və effektivliyi qiymətləndirilib.

48 həftədə, 23 yeniyetmədən 14-ü (61%) (12-18 yaş arası) gündə bir dəfə *TIVİKAY* (35 mq n=4, 50 mq n=19) üstəgəl OFR qəbulu nəticəsində 50 nüsxədən az virusla yükləmə səviyyəsinə nail oldular.

24-cü həftədə, *TIVİKAY* preparatı (70 mq, gündə 2 dəfə 35 mq, n=1; gündə bir dəfə 50 mq, n=5; gündə bir dəfə 35 mq, n=6; gündə bir dəfə 25 mq, n=8 və gündə bir dəfə 20 mq, n=3) üstəgəl OFR ilə müalicə edilən 23 uşaqdan (6 yaşdan 12 yaşadək) 14-də (61%) 50 nüsxə/ml-dən az virus yüklənməsi əldə edilmişdir.

**Cədvəl 6.** P1093 tədqiqatında 6 yaş və daha böyük iştirakçılarda müalicənin viroloji və immunoloji aktivliyi.

	<i>TIVİKAY</i> ~1 mq/kq gündə bir dəfə	
	I Qrup (12-18 yaş) 48-ci həftə (n=23)	IIa Qrup (6-<12 yaş) 24-cü həftə (n=23)
HIV-1 RNT <50 nüsxə/ml, n (%)	14 (61%)	14 (61%)
HIV-1 RNT <400 nüsxə/ml, n (%)	17 (74%)	18 (78%)
Viroloji cavab yoxdur	6	3
CD4+ Hüceyrə hesabı		
İlkin göstəricilərə nisbətən mediananın dəyişməsi, hüceyrələr/mm <sup>3</sup>	84 <sup>a</sup>	209 <sup>b</sup>
İlkin göstəricilərə nisbətən faiz dəyişikliyin medianası	5% <sup>a</sup>	8% <sup>b</sup>

<sup>a</sup>48-ci həftədə 22 iştirakçının məlumatları əldə edilmişdir, CD4+ hüceyrə hesabı

<sup>b</sup>24-cü həftədə 21 iştirakçının məlumatları əldə edilmişdir, CD4+ hüceyrə hesabı

#### İstifadəsinə göstərişlər

Böyüklərdə və 6 yaşdan yuxarı uşaqlarda (ən az 14 kq çəkisi olan) insan immün çatışmazlığı virusunun (İİV) digər antiretroviral preparatlar ilə birlikdə müalicəsi.

#### Əks göstərişlər

*TIVİKAY* dar terapevtik indeksə malik dərman maddələri ilə birlikdə təyin olunmamalıdır, buraya üzvi kation 2 daşıyıcılarının substratları (OCT2), dofetilid, pilsikainid və fampiridin (həmçinin dalfampiridin kimi tanınan) də daxil olan, lakin yalnız bunlarla məhdudlaşmayan dərman maddələri də aiddir.

*TIVİKAY* doluteqravirə və ya köməkçi maddələrdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslığa malik olan xəstələrdə əks göstərişdir.

#### Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri

##### Yüksək həssaslıqla bağlı reaksiyalar

*TIVİKAY* da daxil olmaqla, inteqraz inhibitorları ilə bağlı səpgi, konstitusional simptomları və bəzən də orqanların disfunksiyası (məsələn, qaraciyərin zədələnməsi) kimi yüksək həssaslıq reaksiyaları qeydə alınıb. Əgər hiperhəssaslıq reaksiyaları (güclü səpgi və ya qızdırma ilə müşayiət olunan səpgi, ümumi halsızlıq hissi, yorğunluq, əzələ və oynaqalarda ağrılar, suluqlar, ağız boşluğunda xoralar, konyunktivit, üzde şişkinlik, hepatit, eozinofiliya, angioödem və s.) yaranarsa, *TIVİKAY* və digər şübhəli preparatları istifadəsi dərhal dayandırılmalıdır. Aminotransferaza və bilirubin səviyyəsi daxil olmaqla, klinik vəziyyət yoxlanmalı və uyğun müalicə aparılmalıdır. Hiperhəssaslıq

reaksiyalarının meydana gəlməsindən sonra *TİVİKAY* və digər şübhəli preparatlar ilə müalicənin gec dayandırılması həyati təhlükəyə səbəb ola bilər.

- *İmmun bərpa sindromu*

Antiretroviral müalicənin başlanması zamanı ağır immun çatışmazlığı olan İİV infeksiyasına yoluxmuş xəstələrdə asimptomatik və oportunistik infeksiyaları olan iltihab reaksiyaları meydana çıxır və ciddi klinik vəziyyət yarada və simptomların kəskinləşməsinə səbəb ola bilər. Bir qayda olaraq, bu cür reaksiyalar antiretroviral müalicənin ilk həftələri və ya ilk ayları ərzində müşahidə olunur. Ona nümunə olaraq, sitomeqalovirus retinitis, məhdud və/ya disseminə olunmuş mikobakterial infeksiyaları və *Pneumocystis jiroveci* (*P.carinii*) pnevmoniyasını göstərmək olar. İltihab simptomları ləngidilmədən qiymətləndirilməli və lazım olduqda müalicəyə başlanılmalıdır. İmmun sistemin bərpası zamanı autoimmün pozğunluqların (məsələn, Qreyvs xəstəliyi, polimiozit və Giyen Barre sindromu) baş verməsi barədə məlumatlar qeydə alınır, lakin onun baş verməsi vaxtı fərqli ola bilər, bəzən müalicənin başlanmasından bir neçə ay sonra, bəzən də atipik formada meydana çıxır.

*TİVİKAY* ilə müalicənin başlanğıcında hepatit B və ya C-ə yoluxan bəzi xəstələrdə immün bərpa sindromu ilə yanaşı, qaraciyərdə kimyəvi maddələrin yüksəlişi müşahidə olunur. Hepatit B və ya C-ə yoluxan xəstələrlə müalicə zamanı qaraciyərə testlərinə nəzarət olunması tövsiyə olunur. Xüsusilə, hepatit B-ə yoluxan xəstələrdə doluteqravir ilə müalicəyə başlayarkən effektiv hepatit B müalicəsinə başlanılmalı və ya müalicə olduğu təqdirdə o davam etdirilməlidir (*Əlavə təsirlərə* baxın).

- *Oportunistik infeksiyalar*

*TİVİKAY* və ya digər antiretroviral maddələrlə müalicə alan xəstələrdə də oportunistik infeksiyalar və digər İİV infeksiyasının ağırlaşmaları meydana gələ bilər. Ona görə də, xəstələr bu cür İİV xəstəliklərinin müalicəsində təcrübəli həkimlərin klinik müşahidəsi altında qalmalıdır.

- *Osteonekroz*

Etiologiyasının multifaktorial (kortikosteroid istifadəsi, alkoqol qəbulu, ağır immunosupressiya, daha yüksək bədən kütlə indeksi daxil olmaqla) olmasına baxmayaraq, inkişaf etmiş insan immunçatışmazlığı virusu (İİV) xəstəliyi olan və ya uzunmüddətli kombinə antiretroviral müalicə alan pasiyentlərdə osteonekroz halları bildirilmişdir. Pasiyentlərdə oynaq ağrıları və ağrılar, oynaqlarda sərtlik və ya hərəkətdə çətinlik olduqda həkimə müraciət etmələri tövsiyə edilməlidir.

- *Bədən çəkisi və metabolik parametrlər*

Antiretrovirus terapiyası zamanı çəkiddə və qanda (lipid və ya qlükoza səviyyələrində) artım ola bilər. Qanda lipidlərin və qlükozanın monitorinqi üçün müəyyən edilmiş HIV müalicəsi qaydalarına istinad edilir. Lipid pozğunluqları klinik cəhətdən uyğun olaraq idarə olunmalıdır.

- *İnfeksiyanın ötürülməsi*

Antiretroviral terapiyanın vasitəsilə virusun effektiv supressiyasının cinsi yolla yoluxma riskini əhəmiyyətli dərəcədə azaltması sübut edildiyinə baxmayaraq, qalıq riskin olması istisna olunmamalıdır. Yoluxmanın qarşısını almaq üçün milli təlimatlara uyğun ehtiyat tədbirləri həyata keçirilməlidir.

### **Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsiri**

*TİVİKAY* preparatının təsirini dəyişən və ya *TİVİKAY* preparatı tərəfindən təsiri dəyişə bilən dərmanların birgə qəbulu zamanı diqqətli olmaq lazımdır (*Əks göstərişlər* və *Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsiri* bölmələrinə baxın).

Etravirin (proteaza inhibitorları ilə gücləndirilməmiş), efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir və ya rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital və dazı otu ilə birlikdə qəbul olunduğu zaman *TİVİKAY* preparatının böyüklər üçün tövsiyə olunan dozası gündə iki dəfə 50 mq-dır (*Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsirinə* baxın). Uşaqlarda bədən kütləsinə əsasən təyin edilmiş birdəfəlik sutkalıq doza gündə iki dəfə qəbul edilməlidir.

*TİVİKAY* tərkibində antasid olan polivalent kationlar ilə birlikdə qəbul olunmamalıdır. *TİVİKAY* preparatının bu dərman maddələrindən 2 saat əvvəl və ya 6 saat sonra qəbul olunması tövsiyə olunur (*Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsirinə* baxın).

*TİVİKAY* preparatının tərkibində dəmir və ya kalsium olan maddələrdən 2 saat əvvəl və ya 6 saat sonra, və ya alternativ olaraq qida qəbulu zamanı qəbul olunması tövsiyə olunur (*Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsirinə* baxın).

*TİVİKAY* preparatının qəbulu nəticəsində metformin konsentrasiyaları arta bilər. Birgə təyin olunduqda, metforminin doza nizamlanması tələb oluna bilər (*Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsirinə* baxın).

Qarşılıqlı təsirlər

*Doluteqravirin digər dərman maddələrinin farmakokinetikasına olan təsiri*

*In vitro* aparılan tədqiqatlarda doluteqravir sitoxrom P<sub>450</sub> fermentləri olan (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, uridin difosfat qlukuronosil transferaz (UGT)1A1 və ya UGT2B7 və P-gp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 və ya MRP4 kimi daşıyıcıların birbaşa olmayan, zəif inhibisiyanı (IC<sub>50</sub>>50 µM) nümayiş etdirdi. *In vitro* aparılan tədqiqatlarda doluteqravir CYP1A2, CYP2B6 və ya CYP3A4 fermentlərini stimulyasiya etmədi. *In vivo* tədqiqatlarda doluteqravirin midazolama heç bir təsiri müşahidə olunmadı. Bu məlumatlara əsaslanaraq qeyd etmək olar ki, *TİVİKAY* preparatının bu ferment və daşıyıcıların substratları olan dərmanların (məsələn, əks transkriptazlar və proteaz inhibitorları, abakavir, zidovudin, maravirok, opioid analgetiklər, antidepressantlar, statinlər, azol qrupundan göbələkəleyhinə dərmanlar, proton pompa inhibitorları, erektil disfunksiyada istifadə olunan maddələri, asiklovir, valasiklovir, sitaqliptin, adefovir) farmakokinetikasına təsiri gözlənilmir.

Digər dərman maddələri ilə qarşılıqlı təsirini öyrənmək üçün aparılan tədqiqatlarda doluteqravirin aşağıdakı maddələrin farmakokinetikasına müvafiq təsirinin meydana çıxmadığı müşahidə olundu: tenofovir, ritonavir, metadon, efavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, etravirin, fozamprenavir, rilpivirin, bosepravir, telaprevir və tərkibində norelgestimat və etinil estradiol olan oral kontraseptivlər.

*In vitro* aparılan tədqiqatlarda doluteqravir böyrək qeyri-üzvi kation daşıyıcısını (2 (OCT2) (IC<sub>50</sub> = 1.93 µM)) bir neçə dərmanlı və toksin ekstruziya daşıyıcısını ((MATE) 1 (IC<sub>50</sub> = 6.34 M) və MATE2-K (IC<sub>50</sub> = 24.8 µM)) inhibə etdi. *In vivo* tədqiqatlar göstərdi ki, doluteqravir MATE2-K substratlarının daşınmasına çox az təsiri var. Həmçinin *in vivo* tədqiqatlar göstərdi ki, doluteqravir eliminasiyasının OCT2 və ya MATE1-dən asılı olduğu dərmanlarda (məsələn, dofetilid, pilsikainid, fampiridin [həmçinin dalfampiridin kimi tanınan] və ya metformin) plazma konsentrasiyasını artırır (bax Cədvəl 7). *In vitro* tədqiqatlarda doluteqravir bazolateral böyrək daşıyıcılarını (orqanik anion daşıyıcılar (OAT) 1 (IC<sub>50</sub>=2,12 M) və OAT3 (IC<sub>50</sub>=1,97 µM)) inhibə etdi. Buna baxmayaraq, *in vivo* tədqiqatlarda doluteqravirin OAT substratları olan tenofovir və paraaminohippuratın farmakokinetikasına əhəmiyyətli təsiri müşahidə olunmayıb.

Digər dərman maddələrinin Doluteqravirin Farmakokinetikasına təsiri

Doluteqravir UGT1A1 vasitəsi ilə metabolizm yolu ilə eliminasiya olunur. Doluteqravir həmçinin, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, P-gp, və BCRP-in substratıdır, ona görə də, bu ferment və daşıyıcıları stimullaşdıran dərmanlar doluteqravirin plazma konsentrasiyasını nəzəri olaraq, azalda və *TİVİKAY* preparatının müalicəvi təsirini aşağı sala bilər.

*TİVİKAY* və UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 və/və ya P-gp-ni inhibə edən digər dərman maddələrinin birgə qəbulu doluteqravirin plazma konsentrasiyasını artırır (bax Cədvəl 7).

*In vitro* şəraitdə doluteqravir insan üzvi anion daşıyıcısı polipeptidinin (organic anion transporting polypeptide (OATP)) 1B1, OATP1B3 və ya OCT1 substratı deyildir, bu səbəbdən daşıyıcını tək çəkildə modullaşdıran dərmanların doluteqravirin plazma konsentrasiyasına dəyişməsi gözlənilmir.

Doluteqravir Efavirenz, etravirin, nevirapin, rifampisin, karbamazepin və tipranavir ritonavirlə birləşdikdə doluteqravirin plazma konsentrasiyasını əhəmiyyətli dərəcədə azaldırlar, buna görə də, *TİVİKAY* onlarla birlikdə qəbul olunduqda onun dozası gündə iki dəfə 50 mq olmalıdır. Etravirin də təsiri lopinavir/ritonavir, darunvir/ritonavir CYP3A4 inhibitorları ilə birgə istifadə edildikdə azalır, və atazanavir/ritonavirlə birgə istifadə edildikdə təsirin azalması ehtimal olunur. Ona görə də, etravirin lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir və ya atazanavir/ritonavir ilə birlikdə qəbul olunduğu zaman doluteqravirin doza nizamlanmasına heç bir ehtiyac yoxdur. Digər tərəfdən fozamprenavir ritonavir ilə birlikdə qəbul olunduğu zaman doluteqravirin plazma konsentrasiyasını aşağı salır, lakin, bu zaman *TİVİKAY* preparatının doza nizamlanmasına ehtiyac yoxdur (Bax Cədvəl 7). UGT1A1 inhibitorları olan atazanavir ilə birgə aparılan qarşılıqlı təsir üzrə tədqiqatda doluteqravirin plazma konsentrasiyasının əhəmiyyətli dərəcədə artmasına səbəb olmamışdır.

Doluteqravir, Tenofovir, lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, rilpivirin, bocepravir, telaprevir, prednizon, rifabutin, daklatasvir və omeprazol doluteqravirin farmakokinetikasına təsiri cuzidir, bu

səbəbdən bu dərmanlarla birgə təyin edildikdə, *TİVİKAY*-in dozasının nizamlanmasına ehtiyac yoxdur.

Seçilmiş dərmanlar üzrə qarşılıqlı təsirlər Cədvəl 7-də təqdim olunmuşdur.

Tövsiyələr ya dərmanların qarşılıqlı təsirini öyrənmək məqsədilə aparılan tədqiqatlar, ya da dərman təsirinin itməsi və ya ciddi yan təsirlərin yaranması ilə bağlı əvvəlcədən edilən xəbərdarlıqlara əsaslanır.

**Cədvəl 7.** Dərmanların qarşılıqlı təsiri

<b>Birgə qəbul olunan dərman sinfi: Dərmanın adı</b>	<b>Doluteqravir və ya birgə qəbul olunan dərmanın konsentrasiyasına olan təsir</b>	<b>Klinik şərh</b>
<b>İİV-1 Virusəleyhinə maddələr ↔ ↑τ</b>		
Qeyri-nukleozid Əks Transkriptaza İnhibitoru: Etravirin (ETR) proteaza inhibitoru ilə busterləşməsi olmadan	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 71% C <sub>max</sub> ↓ 52% C τ ↓ 88% ETR	Etravirin proteaza inhibitorları ilə busterləşmə olmadan doluteqravirin plazma konsentrasiyasını azaltdı. Proteaza inhibitorları ilə busterləşmə olmadan etravirinlə birgə təyin edildikdə <i>TİVİKAY</i> -in böyükklər üçün tövsiyə olunan dozası 50 mq gündə iki dəfədir. Uşaqlarda bədən kütləsinə əsasən təyin edilmiş birdəfəlik sutkalıq doza gündə iki dəfə qəbul edilməlidir. Buna görə də, İNİ rezistent pasiyentlərdə <i>TİVİKAY</i> darunavir/ritonavir və ya lopinavir/ritonavir ilə birlikdə qəbul olunmadığı təqdirdə etravirin ilə birlikdə istifadə olunmamalıdır.
Proteaza inhibitorları: Lopinavir/ritonavir+ Etravirin	Doluteqravir ↔ AUC ↑ 11% C <sub>max</sub> ↑ 7% C τ ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir və etravirin doluteqravirin plazma konsentrasiyalarını klinik əhəmiyyətli dərəcədə dəyişməmişdir. Dozanın nizamlanmasına ehtiyac yoxdur.
Proteazanın inhibitorları: Lopinavir/ritonavir+ Etravirin	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 25% C <sub>max</sub> ↓ 12% C τ ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔	
Qeyri-nukleotid Əks Transkriptaza İnhibitoru: Efavirenz (EFV)	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 57% C <sub>max</sub> ↓ 39% C τ ↓ 75% EFV ↔	Efavirenz doluteqravirin plazma konsentrasiyasını azaltdı. Efavirenz ilə birlikdə qəbul olunduğu təqdirdə <i>TİVİKAY</i> preparatının böyükklər üçün tövsiyə olunan dozası gündə iki dəfə 50 mq-dır. Uşaqlarda bədən kütləsinə əsasən təyin edilmiş birdəfəlik sutkalıq doza gündə iki dəfə qəbul edilməlidir. İnteqraz inhibitorlarına davamlı olan xəstələrdə imkan daxilində efavirenzin daxil olmadığı digər alternativ dərman birləşmələri istifadə olunmalıdır.
Qeyri-nukleotid Əks Transkriptaza İnhibitoru: Nevirapin	Doluteqravir ↓	Nevirapin doluteqravir ilə birlikdə qəbul olunduqda fermentlərin induksiyası səbəbindən onun plazma konsentrasiyasını aşağı salmaq potensialına malikdir, lakin bu, tədqiq olunmayıb. Nevirapinin doluteqravirin ekpozisiyasına olan təsiri efavirensdə olanla eynidir və ya ondan azdır. Nevirapin ilə birlikdə qəbul olunduğu təqdirdə <i>TİVİKAY</i> -in

		böyüklər üçün tövsiyə olunan dozası gündə iki dəfə 50 mq-dır. Uşaqlarda bədən kütləsinə əsasən təyin edilmiş birdəfəlik sutkalıq doza gündə iki dəfə qəbul edilməlidir. İnteqraz inhibitorlarına davamlı olan xəstələrdə, imkan daxilində, nevirapinin daxil olmadığı digər alternativ dərman birləşmələri istifadə olunmalıdır.
Proteaz inhibitoru (PI): Atazanavir (ATV)	Doluteqravir ↑ AUC ↑ 91% C <sub>max</sub> ↑ 50% C τ ↑ 180% ATV ↔	Atazanavir doluteqravirin plazma konsentrasiyasını artırır. Heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur.
Proteaz inhibitoru: Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)	Doluteqravir ↑ AUC ↑ 62% C <sub>max</sub> ↑ 34% C τ ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Atazanavir/ritonavir doluteqravirin plazma konsentrasiyasını artırır. Heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur.
Proteaz İnhibitoru: Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 59% C <sub>max</sub> ↓ 47% C τ ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Tipranavir/ritonavir doluteqravirin plazma konsentrasiyasını azaldır. Tipranavir/ritonavir ilə birlikdə qəbul olunduğu təqdirdə <i>TİVİKAY</i> ® preparatının böyüklər üçün tövsiyə olunan dozası gündə iki dəfə 50 mq-dır. Uşaqlarda bədən kütləsinə əsasən təyin edilmiş birdəfəlik sutkalıq doza gündə iki dəfə qəbul edilməlidir. İnteqraz inhibitorlarına davamlı olan xəstələrdə imkan daxilində tipranavir/ritonavirin daxil olmadığı digər alternativ dərman birləşmələri istifadə olunmalıdır.
Proteaz inhibitoru: Fozamprenavir/ritonavir (FPV/RTV)	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 35% C <sub>max</sub> ↓ 24% C τ ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Fozamprenavir/ritonavir doluteqravirin plazma konsentrasiyasını azaldır, lakin məhdud məlumatlara əsasən tədqiqatın III mərhələsində effektivliyin azalması ilə nəticələnmədi. İnteqraz inhibitorları ilə müalicə almamış (müalicə-almamış) xəstələrdə heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur. İnteqraz inhibitorlarına davamlı olan xəstələrdə imkan daxilində fozamprenavir/ritonavirin daxil olmadığı digər alternativ dərman birləşmələri istifadə olunmalıdır.
Proteaz inhibitoru: Nelfinavir	Doluteqravir ↔	Bu dərmanın qarşılıqlı təsiri tədqiq olunmayıb. Buna baxmayaraq, digər inhibitorlar barədə məlumatlara əsaslanaraq qeyd edə bilərik ki, CYP3A4 inhibitoru ilə yüksəliş gözlənilmir. Heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur.
Proteaz inhibitoru: Lopinavir/ritonavir (LPV+RTV)	DTG ↔ AUC ↓ 4% C <sub>max</sub> ↔ C τ ↓ 6% LPV ↔ RTV ↔	Lopinavir/ritonavir doluteqravirin plazma konsentrasiyasında klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir dəyişiklik yaratmadı. Heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur.
Proteaz inhibitoru: Darunavir/ritonavir	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 22% C <sub>max</sub> ↓ 11% C τ ↓ 38%	Darunavir/ritonavir doluteqravirin plazma konsentrasiyasında klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir dəyişiklik yaratmadı. Heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur.



Nukleozid Əks transkriptaza inhibitoru: Tenofovir	Doluteqravir ↔	Tenofovir doluteqravirin plazma konsentrasiyasında klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir dəyişiklik yaratmadı. Heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur.
<b>Digər maddələr</b>		
Dofetilid Pilsikainid	Dofetilid↑ Pilsikainid ↑	Doluteqravir dofetilid və ya pilsikainid ilə birlikdə qəbul olunduqda OCT2 daşıyıcısını inhibə etməklə onların plazma konsentrasiyasını artırmaq potensialına malikdir; lakin, onların birgə qəbulu ilə bağlı tədqiqat aparılmayıb. Dofetilid və ya pilsikainid doluteqravir ilə birlikdə qəbul olunması əks göstərişdir, çünki onların yüksək konsentrasiyası meydana gələ bilər, bu isə həyati təhlükəli intoksikasiyaya yol açar bilər.
<i>Fampiridin (həmçinin dalfampiridin kimi tanınır)</i>	<i>Fampiridin ↑</i>	<i>OCT2 daşıyıcılarını inhibə etməklə fampiridin plazmada konsentrasiyasının artmasına səbəb olduğu üçün doluteqravir qıcolmaların artmasına səbəb ola bilər.; yanaşı istifadəsi tədqiq olunmamışdır. Fampiridin doluteqravir ilə birlikdə təyini əks göstərişdir.</i>
Karbamazepin	Doluteqravir↓ AUC ↓ 49% C <sub>max</sub> ↓33% C τ ↓73%	Karbamazepin doluteqravirin plazma konsentrasiyasını azaldır. Karbamazepinlə birgə istifadə edildikdə <i>TİVİKAY</i> -in böyükklər üçün tövsiyə olunan dozası 50 mq, gündə iki dəfədir. Uşaqlarda bədən kütləsinə əsasən təyin edilmiş birdəfəlik sutkalıq doza gündə iki dəfə qəbul edilməlidir. İnteqraz inhibitorlarına davamlı olan xəstələrdə imkan daxilində karbamazepin daxil olmadığı digər alternativ dərman birləşmələri istifadə olunmalıdır.
Fenitoin Fenobarbital Dazi otu	Doluteqravir↓	Preparatın bu metabolik induktorlar ilə birlikdə qəbulu doluteqravirin plazma konsentrasiyasını azalda bilər, lakin bununla bağlı xüsusi tədqiqat aparılmayıb. Bu metabolik induktorların doluteqravirə təsiri karbamazepindəki kimidir. Bu metabolik induktorları ilə birgə təyin edildikdə <i>TİVİKAY</i> -in böyükklər üçün tövsiyə olunan dozası 50 mq, gündə iki dəfədir. Uşaqlarda bədən kütləsinə əsasən təyin edilmiş birdəfəlik sutkalıq doza gündə iki dəfə qəbul edilməlidir.  İnteqraz inhibitorlarına davamlı olan xəstələrdə imkan daxilində metabolik induktorların daxil olmadığı digər alternativ dərman birləşmələri istifadə olunmalıdır
Oksarbazepin	Doluteqravir↓	Bu qarşılıqlı təsir öyrənilməmişdir. Digər CYP3A4 aparılmış tədqiqatların nəticələrinə əsasən, klinik əhəmiyyətli azalma gözlənilmir. Dozanın nizamlanmasına ehtiyac yoxdur.
Tərkibində polivalent kationlar olan antasidlər (məsələn., Mg, Al)	Doluteqravir↓ AUC↓ 74% C <sub>max</sub> ↓ 72% C <sub>24</sub> ↓ 74%	Tərkibində polivalent kationlar olan antasidlər ilə birlikdə qəbulu doluteqravirin plazma konsentrasiyasını azaldı. <i>TİVİKAY</i> tərkibində polivalent kationlar olan antasid məhsullarından 2 saat əvvəl və ya 6 saat sonra

		qəbul olunmalıdır.
Kalsium əlavələri	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 39% C <sub>max</sub> ↓ 37% C <sub>24</sub> ↓ 39%	<i>TİVİKAY</i> tərkibində kalsium olan məhsullardan 2 saat əvvəl və ya 6 saat sonra qəbul olunmalıdır. Qida ilə qəbul olunduğu təqdirdə is <i>TİVİKAY</i> kalsium əlavələri ilə eyni vaxtda qəbul oluna bilər.
Dəmir əlavələri	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 57% C <sub>24</sub> ↓ 56%	<i>TİVİKAY</i> tərkibində dəmir olan məhsullardan 2 saat əvvəl və ya 6 saat sonra qəbul olunmalıdır. Qida ilə qəbul olunduğu təqdirdə <i>TİVİKAY</i> dəmir əlavələri ilə eyni vaxtda qəbul oluna bilər.
Metformin	Metformin ↑ Doluteqravir 50 mq, gündə 4 dəfə təyin edildikdə: Metformin AUC ↑ 79% C <sub>max</sub> ↑ 66% Doluteqravir 50 mq gündə iki dəfə təyin edildikdə: Metformin AUC ↑ 145% C <sub>max</sub> ↑ 111%	<i>TİVİKAY</i> metformin ilə birlikdə qəbul olunduqda metforminin plazma konsentrasiyasını artır; Doluteqravir və metformin ilə müalicə alan xəstələrdə qlikemik nəzarətin təmin olunması üçün metforminin dozası korreksiya olunmalıdır.
Rifampisin	Doluteqravir ↓ AUC ↓ 54% C <sub>max</sub> ↓ 43% C τ ↓ 72%	Rifampisin doluteqravirin plazma konsentrasiyasını azaldır. Rifampisin ilə birlikdə qəbul olunduğu təqdirdə <i>TİVİKAY</i> preparatının böyüklər üçün tövsiyə olunan dozası gündə iki dəfə 50 mq-dır. Uşaqlarda bədən kütləsinə əsasən təyin edilmiş birdəfəlik sutkalıq doza gündə iki dəfə qəbul edilməlidir. İnteqraz inhibitorlarına davamlı olan xəstələrdə mümkün olduğu təqdirdə rifampisinə alternativ olan digər dərman maddələri istifadə olunmalıdır.
Oral kontraseptivlər.  (Etinil estradiol (EE) və Norelgestromin (NGMN))	Doluteqravirin təsiri: EE ↔ AUC ↑ 3% C <sub>max</sub> ↓ 1% C τ ↑ 2% Doluteqravirin təsiri: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11% C τ ↓ 7%	Doluteqravir etinil estradiol və norelgestrominin plazma konsentrasiyasında klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir dəyişiklik yaratmadı. <i>TİVİKAY</i> ilə birlikdə qəbul olunduğu təqdirdə oral kontraseptivlərin heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur.
Metadon	Doluteqravirin təsiri: Metadon ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C τ ↓ 1%	Doluteqravir metadonun plazma konsentrasiyasında klinik cəhətdən əhəmiyyətli bir dəyişiklik yaratmadı. <i>TİVİKAY</i> ilə birlikdə qəbul olunduğu təqdirdə heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur.
Daklatasvir	Doluteqravir ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C τ ↑ 45% Daklatasvir ↔	Daklatasvir doluteqravirin plazma konsentrasiyalarını klinik əhəmiyyətli dərəcədə dəyişməmişdir. Doluteqravir daklatasvirin plazma konsentrasiyasını dəyişməmişdir. Dozanın tənzimlənməsinə ehtiyac yoxdur.

Qisaltmalar: ↑ – yüksəlmə, ↓ – azalma, ↔ – əhəmiyyətli dəyişikliyin olmaması,

AUC – konsentrasiya-zaman əyrisi altındakı sahə; C<sub>max</sub> – müşahidə olunan maksimal konsentrasiya, C τ – dozalama intervalının sonundakı konsentrasiya.

## Uyuşmazlığı

Dərman uyuşmazlığı müəyyən edilməyib.

## Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

### Hamiləlik

Hamiləlik dövründə *TİVİKAY* yalnız o halda istifadə edilməlidir ki, ana üçün gözlənilən fayda döl üçün potensial riskdən yüksək olsun. Nəsilartma qabiliyyətinə malik qadınlara (NAQ) doluteqravirin istifadəsi zamanı sinir borusunun qüsurunun yaranma riski haqqında məlumat verilməli və effektiv kontraseptivlərin istifadəsi barədə tövsiyələr verilməlidir. *TİVİKAY* istifadə etməzdən əvvəl hamiləlik testi aparmaq tövsiyə olunur.

Hamiləlik planlaşdırılırsa, yaxud *TİVİKAY*-la müalicə müddətində ilk trimestrində təsdiq olunarsa, müalicənin davam etdirilməsi və ya digər antiretroviral terapiyaya keçidin fayda və riskləri xəstə ilə müzakirə olunmalıdır. Digər müalicəyə keçidin mümkün olub-olmaması, dözümlülük, viral supressiyayı qoruyub saxlama qabiliyyəti, faktiki gestasion yaş, yenidoğulmuşun yoluxma riski, həmçinin sinir borusu qüsurunun potensial riski və doluteqravir və alternativ antiretroviral dərman vasitələrinin istifadəsinin hamiləlik zamanı yarada biləcəyi digər nəticələr barədə mövcud olan məlumatlar nəzərə alınmalıdır.

Botsvanada doğum nəticəsinə nəzarət araşdırmasında mayalanma vaxtında tərkibində doluteqravir olmayan müalicə ilə müqayisədə doluteqravirin istifadəsi zamanı sayca daha çox sinir borusunun qüsurları halları qeydə alınmışdır, buna baxmayaraq bu fərq statistik cəhətdən əhəmiyyətli deyildi.

Mayalanma vaxtında tərkibində doluteqravir olmayan müalicə alan qadınlarda 19361 doğuşda 21 sinir borusu qüsuru halları (0,11%) ilə müqayisədə, doluteqravir tərkibli müalicə alan qadınlarda 3591 doğuşda 7 sinir borusu qüsuru halı (0,19%) qeydə alınmışdır (Rastgəlmə fərqi 0,09%; 95% CI -0,03, 0,30).

Eyni tədqiqatda hamiləlik zamanı doluteqravirə müalicəyə başlayan qadınlarda sinir borusu qüsurlarının riskinin artması qeydə alınmamışdır. Hamiləlik zamanı tərkibində doluteqravir olmayan müalicə sxemi qəbul edən analarda 6748 doğuşdan 5 yenidoğulmuşla müqayisədə (0,07%), tərkibində doluteqravir olan müalicə sxemi qəbul edən analarda 4448 doğuşdan 2 yenidoğulmuşda (0,04%) sinir borusunun qüsuru qeydə alınmışdır.

Doluteqravirin istifadəsi ilə bu hadisələr arasında səbəb-nəticə əlaqəsi təyin edilməmişdir. Ümumi populyasiyada sinir borucuğunun qüsurlarının rastgəlmə tezliyi hər 1000 diri doğulmuş körpəyə 0,5-1 hal arasında dəyişir. Sinir borucuğunun qüsurlarının ən çoxu dölün inkişafının ilk 4 həftəsi ərzində (son menstruasiya dövründən təqribən 6 həftə sonra) baş verdiyindən, bu potensial Antiretroviral preparatların Hamiləlik dövründə istifadəsi üzrə Registr, klinik sınaqlar və post-marketing məlumatları doluteqravirin istifadəsi ilə bağlı sinir borusunun qüsurunun yaranma riskini aradan qaldırmaq üçün kifayət deyil.

2-ci və 3-cü trimestrdə hamilə qadınlara olan təsir nəticələrindən 1000-dən çoxunda əlavə anadangəlmə təsirlər haqqında dəlillər mövcud deyil.

Heyvanlar üzərində aparılan reproduktiv toksiklik üzrə tədqiqatlarda heç bir arzuolunmaz inkişaf nəticələri, o cümlədən sinir borucuğunun qüsurları aşkar edilməmişdir. Heyvanlarda doluteqravirin plasental baryeri keçdiyi göstərilmişdir (*bax Klinikayaqədərki məlumatlar bölməsinə*).

Hamiləlik zamanı *TİVİKAYIN* istifadəsi Antiretroviral Hamiləlik Reyestrində (AHR) 600 dən çox qadında qiymətləndirilmişdir (İyul 2019 etibarilə). AHR-dən əldə olunan məlumatlar baza göstəriciləri ilə müqayisədə doluteqravirin ciddi anadangəlmə qüsurların yaranma riskini artırmadığını göstərmişdir (*bax Klinik tədqiqatlar bölməsinə*).

### Laktasiya

İİV-in uşağa da yoluxmasından qaçınmaq üçün İİV-ə yoluxan qadınlar körpələrini ana südü ilə qidalandırmamalıdır. Əgər süni qidalanma mümkün olmazsa, onda virusəleyhinə müalicə zamanı laktasiya zamanı yerli rəsmi müalicə prinsiplərinə riayət olunmalıdır.

Heyvanlarla bağlı məlumatlara əsaslanaraq qeyd etmək olar ki, doluteqravir insan südüne keçir, baxmayaraq ki, insanlarla bağlı bu məlumat təsdiq olunmayıb.

### Fertillik

*TIVİKAY* preparatının insanlarda (həm kişi, həm də qadın) fertillik qabiliyyətinə olan təsiri ilə bağlı heç bir məlumat yoxdur. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar göstərir ki, doluteqravirin dişi və erkəklərdə fertillik qabiliyyətinə heç bir təsiri yoxdur (*bax Klinikayaqədərki məlumat bölməsinə*).

**Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri**  
*TIVİKAY* preparatının nəqliyyat vasitələrini və digər mexanizmləri idarə etmək qabiliyyətinə təsirinə dair araşdırılmalar aparılmayıb. Pasiyentin klinik statusu və *TIVİKAY*-in əlavə təsirləri nəzərə alınmalıdır.

### **İstifadə qaydası və dozası**

Farmakoloji forması: örtüklü tabletlər

*TIVİKAY* ilə müalicə İİV infeksiyasının müalicəsində təcrübəsi olan həkim tərəfindən başlanmalıdır.

*TIVİKAY* yeməklə və ya yeməksiz qəbul edilə bilər.

#### *Böyükələr*

*-İnteqrazın sinfinə qarşı müqaviməti olmayan İİV-1 virusuna yoluxan xəstələr*

*TIVİKAY* preparatının tövsiyə olunan dozası gündə bir dəfə 50 mq-dır.

*-İnteqrazaya qarşı müqaviməti olan İİV-1 virusuna yoluxan xəstələr (sənədləşdirilən və ya klinik cəhətdən şübhəli olan)*

*TIVİKAY* preparatının tövsiyə olunan dozası gündə iki dəfə 50 mq-dır. Belə pasiyentlərdə *TIVİKAY* inteqrazaya qarşı rezistentlik müəyyən edildikdən sonra təyin oluna bilər (*bax: "Klinik tədqiqatlar"*).

#### *Yeni yetmələr*

Əvvəllər inteqrazanın inhibitorları ilə müalicə almayan xəstələrdə (12-18 yaşdan kiçik, 40 kq və ondan daha böyük çəkildə) *TIVİKAY* preparatının tövsiyə olunan dozası gündə bir dəfə 50 mq-dır.

İnteqrazanın inhibitorlarına davamlılığı olan 18 yaşdan aşağı yeni yetmələrdə *TIVİKAY* preparatını tövsiyə etmək üçün kifayət qədər məlumat yoxdur.

#### *Uşaqlar*

İİV-1-ə yoluxmuş, inteqrazaların inhibitorlarına qarşı davamlılığı olmayan xəstələrdə, *TIVİKAY* preparatının uşaqlarda (6 yaşdan 12 yaşadək) tövsiyə edilən dozası uşağın bədən kütləsinə uyğun olaraq müəyyən edilir. Bədən kütləsinə uyğun olaraq dozalanma üzrə tövsiyələr aşağıdakı cədvəldə göstərilmişdir.

**Cədvəl 8.** Uşaqlar üçün dozalanma üzrə tövsiyələr.

<b>Bədən çəkisi (kq)</b>	<b>Doza</b>
15-dən 20-dək	20 mq gündə bir dəfə (2 ədəd 10 mq həb qəbul edilir)
20-dən 30-dək	25 mq gündə bir dəfə
30-dan 40-dək	35 mq gündə bir dəfə (bir ədəd 25 mq və bir ədəd 10 mq həb qəbul edilir)
40 və daha artıq	50 mq gündə bir dəfə

6 yaşdan aşağı və ya bədən kütləsi 15 kq-dan aşağı olan uşaqlara *TIVİKAY* preparatını tövsiyə etmək üçün onun təhlükəsizliyi və effektivliyi barədə kifayət qədər məlumat yoxdur.

İnteqrazanın inhibitorlarına qarşı davamlılığı olan uşaqlarda *TIVİKAY* preparatının dozasının tövsiyə edilməsi üçün kifayət qədər məlumat yoxdur.

#### *Yaşlılar*

*TIVİKAY* preparatının 65 yaş və yuxarı xəstələrdə istifadəsi ilə bağlı çox az məlumat var. Yaşlı xəstələrdə daha cavan xəstələrdə istifadə olunandan fərqli dozaya tələb olunduğunu sübuta yetirən heç bir məlumat yoxdur (*bax: "Farmakokinetika" – Xüsusi xəstə qrupları*).

#### *Böyrək pozuntusu olan xəstələr*

Aşağı, orta və ağır (kreatinin klirensi—<30ml/dəq, dializdə olmayan) dərəcəli böyrək pozuntusunun olduğu xəstələrdə heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur. Dializ qəbul edən xəstələrlə bağlı heç bir məlumat yoxdur, bununla belə, bu xəstə qruplarında farmakokinetikada fərqin olacağı da gözlənilir (*bax: "Farmakokinetika" – Xüsusi xəstə qrupları*).

#### *Qaraciyər pozuntusu olan xəstələr*

Aşağı və ya orta dərəcəli qaraciyər pozuntusunun olduğu xəstələrdə (Çayld-Pyu şkalası üzrə A və B sinfi) heç bir doza nizamlamasına ehtiyac yoxdur. Ağır qaraciyər pozuntusunun olduğu şəxslərlə

(Çayld-Pyu şkalası üzrə C sinfi) bağlı heç bir məlumat yoxdur (*Farmakokinetika – Xüsusi xəstə qruplarına* baxın).

*Bu məhsulun istifadəsi ilə bağlı heç bir xüsusi tələb yoxdur.*

*Təqdimatlar bütün ölkələrdə mövcud olmaya bilər.*

### Əlavə təsirləri

*Klinik tədqiqatlar barədə məlumatlar*

Klinik tədqiqatların IIb və III mərhələsində müəyyənləşdirilən dərmanın əlavə təsirləri orqan sinfinə və tezliyinə müvafiq olaraq aşağıdakı kimi təsnif olunub. Tezlik belə müəyyən olunur: çox tez-tez ( $\geq 1/10$ ); tez-tez ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); bəzən ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); nadir hallarda ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), çox nadir hallarda ( $< 1/10000$ ).

**Cədvəl 9.** Əlavə təsirlər.

<b>İmmun sistemdə baş verən pozğunluqlar</b>	Bəzən	Yüksək həssaslıq (bax: "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri")
	Bəzən	İmmun bərpa sindromu (bax: "Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri")
<b>Psixi pozğunluqlar</b>	Tez-tez	Yuxusuzluq
	Tez-tez	Patoloji yuxular
	Tez-tez	Depressiya
	Tez-tez	Həyəcan
	Bəzən	Suisidal fikirlər*, suisid cəhdləri* *xüsusilə anamnezində depressiya və ya psixi pozğunluq olan pasiyentlərdə
<b>Sinir sistemində baş verən pozğunluqlar</b>	Çox tez-tez	Baş ağrısı
	Tez-tez	Başgicəllənmə
<b>Mədə-bağırsaq sistemində baş verən pozğunluqlar</b>	Çox tez-tez	Ürəkbulanma
	Çox tez-tez	Diareya
	Tez-tez	Qusma
	Tez-tez	Köp
	Tez-tez	Qarnın yuxarı nahiyəsində ağrı
	Tez-tez	Qarın ağrısı
	Tez-tez	Qarında diskomfort hissi
<b>Hepatobiliar pozğunluqlar</b>	Tez-tez	ALT və AST səviyyəsinin yüksəlməsi
	Bəzən	Hepatit
	Nadir	Kəskin qaraciyər çatışmazlığı
<b>Dəri və dərialtı toxumada baş verən pozğunluqlar</b>	Tez-tez	Səpgi
	Tez-tez	Qaşınma
<b>Ümumi pozğunluqlar və yeridilmə yerində baş verən pozğunluqlar</b>	Tez-tez	Yorğunluq

Təhlükəsizlik profili müalicə almamış, müalicə aparılmış (və inteqraza ilə müalicə almamış) və inteqrazaya qarşə rezistent olan pasiyent populyasiyalarında oxşar olmuşdur.

*Laborator testlərdə dəyişikliklər*

*TİVİKAY* ilə müalicənin ilk həftəsi ərzində qan zərdabının kreatinində yüksəliş baş verdi və bu hal 48 həftə müddətində stabil olaraq qaldı. Xəstəliklə bağlı təcrübəsi olmayan (müalicə almamış) xəstələrdə müalicə zamanı müalicədən 48 həftə sonra 9,96 mol/l (diapazon: -53 mol/l to 54,8 mol/l) orta dəyişiklik müşahidə olunmuşdur. Kreatinin yüksəlişi də oxşar dərəcədə idi. Bu dəyişikliklər, yumaqcıq filtrasiya sürətində dəyişikliyi əks etdirmədiyi üçün klinik baxımdan əhəmiyyətli hesab edilmir. (bax: "Farmakodinamika" – Böyrək funksiyasına olan təsirləri).

Doluteqravir və ralteqravir (lakin efavirenslə deyil) ilə müalicə zamanı ümumi bilirubin miqdarında kiçik artım müşahidə olundu (klinik sarılıq olmadan). Bu dəyişikliklər klinik cəhətdən əhəmiyyətli hesab olunmur, çünki onlar ümumi klirens yolu ilə bağlı (UGT1A1) doluteqravir və bilirubin arasındakı rəqabəti əks etdirir (bax: "Farmakokinetika" – Metabolizmi).

Dolutedravir ilə müalicə zamanı həmçinin, asimptomatik kreatin fosfokinazada (CPK) olan yüksəlişlər qeydə alınıb, əsasən hərəkətlə bağlı.

#### *Pediatrik xəstə qrupu*

Uşaqlar və yeniyetmələrlə (6-18 yaş arası) bağlı əldə olunan məhdud məlumatlara əsasən qeyd etmək olar ki, uşaqlarda böyüklərdə olduğundan digər növ əlavə təsirlər müşahidə olunmur.

#### *Hepatit B və ya C ilə koinfeksiya*

Hepatit B və/və ya C virusuna eyni vaxtda yoluxan xəstələrlə aparılan tədqiqatların III mərhələsində xəstələr o şərtlə daxil olmuşdur ki, onların qaraciyər testlərinin nəticəsi Yuxarı Normal Götəricisindən 5 dəfədən az olsun. Ümumiyyətlə, hepatit B və/və ya C virusuna eyni vaxtda yoluxan və hepatit B və ya C virusuna yoluxmayan xəstələrdə təhlükəsizlik profili eyni idi, lakin buna baxmayaraq, hepatit B və ya C-ə yoluxan xəstələr qrupunda AST və ALT pozulmaları daha yüksək idi.

Hepatit B və/və ya C virusuna yoluxan xəstələrin bəzilərində *TİVİKAY* ilə müalicənin başlanğıcında (xüsusilə hepatit B əleyhinə müalicəni dayandıran xəstələrdə) immun bərpa sindromuna müvafiq olaraq qaraciyər biokimyəvi testlərinin yüksəlməsi baş vermişdi (*İstifadə zamanı xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirlərinə* baxın).

#### *Postmarketing məlumatlar*

#### **Cədvəl 10.** Postmarketing əlavə təsirlər.

<b>Hepatobiliar pozuntular</b>	<i>Nadir hallarda</i>	<i>Kəskin qaraciyər çatışmazlığı*</i>
<b>Əzələ, sümük və birləşdirici toxuma xəstəlikləri</b>	<i>Nadir hallarda</i>	<i>Artralqiya</i>
	<i>Nadir hallarda</i>	<i>Mialqiya</i>
<b>Müayinələr</b>	<i>Nadir hallarda</i>	<i>Bədən kütləsinin artması</i>

\* Tərkibində dolutedravir olan müalicə rejimləri zamanı kəskin qaraciyər çatışmazlığı barədə məlumatlar verilmişdir. Bu cür hallarda dolutedravirin rolu aydın deyildir.

#### **Doza həddinin aşılması**

##### *Simptomları*

*TİVİKAY* preparatının doza həddinin aşılması ilə bağlı çox az məlumat var.

Yüksək dozaların qəbulu ilə bağlı əldə olunan cüzi məlumatlar (sağlam insanlarda 250 mq-a qədər) göstərir ki, doza həddinin aşılması zamanı əlavə təsirlər siyahısında veriləndən başqa heç bir xüsusi simptom və əlamət aşkarlanmır.

##### *Müalicəsi*

Mövcud olduğu təqdirdə Milli Toksikoloji Mərkəzin tövsiyəsinə uyğun olaraq tədbirlər görülməlidir. *TİVİKAY* dərman maddəsinin doza həddinin aşılması ilə bağlı heç bir xüsusi müalicə üsulu mövcud deyil. Əgər doza həddinin aşılması baş verərsə, xəstəyə dəstəkləyici müalicə aparılmalıdır və müvafiq müşahidə altında saxlanmalıdır. Dolutedravir yüksək şəkildə plazma zülalları ilə birləşdiyinə görə onun dializ vasitəsi ilə xaric olması ehtimalı azdır.

#### **Buraxılış forması**

30 tablet, yüksək sıxlığa malik polietilen (YSPE) flakonda. 1 flakon, içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır. 10 mq-lıq tabletlərin olduğu flakonda quruducu vardır.

#### **Saxlanma şəraiti**

Saxlanma şəraiti haqqında ətraflı məlumat qablaşdırmanın üzərində göstərilmişdir.

30°C-dən yuxarı olmayan temperaturda saxlamaq lazımdır.

Rütubətdən qorumaq üçün orijinal qablaşdırmasında saxlayın. Flakonu kip bağlı saxlayın. Quruducu maddəni çıxarmayın.

Uşaqların əli çatmayan yerdə saxlayın.

#### **Yararlılıq müddəti**

*Tivikay 10 mq və 50 mq*

5 il.

*Tivikay 25 mq*

4 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

**Aptekdən buraxılma şərti**

Resept əsasında buraxılır.

**İstehsalçı**

Glaxo Operations UK Ltd\* (trading as Glaxo Wellcome Operations), Birləşmiş Krallıq  
(Priory Street, Ware, SG12 0DJ), Birləşmiş Krallıq

**Qablaşdırıcı**

Glaxo Wellcome S.A.\*, İspaniya  
(Avda. Extremadura 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos), İspaniya

**Qeydiyyat vəsiqəsinin sahibi**

ViiV Healthcare BV, Niderland  
(Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort), Niderland

**Azərbaycan Respublikası ərazisində məhsulun keyfiyyəti ilə istehlakçıların iddialarını qəbul edən və farmakonəzarət məsələləri üzrə məsul təşkilatın adı və ünvanı**

“Zeytun Pharmaceuticals”

AZ1000, Azərbaycan, Bakı şəhəri, Zərifə Əliyeva küçəsi 93, «BEGOC» Biznes Mərkəzi

Telefon: +994124047885 (359)

Mob: +994512251225

Elektron ünvan: rafiq.ibrahimov@zeytunpharma.az; oax70065@gsk.com

\*GSK şirkətlər qrupunun üzvü

“ViiV Healthcare şirkətlər qrupuna məxsus ticarət nişanları və ya lisenziyalıdır”.

“©2021 ViiV Healthcare şirkətlər qrupu və ya onun lisenziyası sahibi”.