

გამოყენების ინსტრუქცია

TIVICAY/ტივიქეი™

დოლუტეგრავირი

ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

10 მგ - თეთრი, მრგვალი, ორმხრივამოზნექილი აბები, რომელთა ერთ მხარეს ამოტვიფრულია 'SV 572' და მეორე მხარეს - '10'.

25 მგ – ღია ფერის ყვითელი, მრგვალი, ორმხრივამოზნექილი აბები, რომელთა ერთ მხარეს ამოტვიფრულია 'SV 572' და მეორე მხარეს - '25'.

თითოეული ტაბლეტი შეიცავს 10 მგ, 25 მგ, ან 50 მგ დოლუტეგრავირს (დოლოტეგრავირის ნატრიუმის ფორმით).

ფარმაცევტული ფორმა

შემოგარსული აბები.

კლინიკური მახასიათებლები

ჩვენება

ადამიანის იმუნოდეფიციტური ვირუსის (აივ ინფექცია) მკურნალობა სხვა ანტირეტროვირუსულ საშუალებებთან ერთად კომბინაციაში ზრდასრულებსა და ბავშვებში 6 წლის შემდეგ.

დოზირება და მიღების წესი

დოზირება

ტივიქეის თერაპია დანიშნული უნდა იყოს ექიმის მიერ, რომელსაც გამოცდილება აქვს აივ ინფექციების მართვაში.

ტივიქეის მიღება დასაშვებია საკვებთან ერთად ან მის გარეშე.

მიღების წესი

ზრდასრულები

აივ-1- ვირუსით ინფიცირებული პაციენტები, რომლებსაც არ აქვთ რეზისტენტულობა ინტერგრაზას კლასის მიმართ.

ტივიქეის რეკომენდირებული დოზაა 50 მგ დღეში ერთხელ.

აივ-1-ვირუსით ინფიცირებული პაციენტები, რომლებსაც აქვთ რეზისტენტულობა ინტერგრაზას კლასის მიმართ (დოკუმენტირებული ან კლინიკურად საეჭვო)

ტივიქეის რეკომენდირებული დოზა არის 50 მგ დღეში ორჯერ. ასეთ პაციენტებში გადაწყვეტილება ტივიქეის გამოყენებასთან დაკავშირებით, მიღებული უნდა იქნეს ინტერგრაზის რეზისტენტულობის სქემის მიხედვით (იხ. კლინიკური კვლევები).

მოზარდები

პაციენტებში, რომლებიც ადრე არ მკურნალობდნენ ინტეგრავირს ინჰიბიტორით (12-დან 18 წლამდე ასაკის და 40 ან 40 კგ-ზე მეტი წონის მქონე), ტივიქეის რეკომენდირებული დოზა არის 50 მგ დღეში.

არასაკმარისია მონაცემები იმისათვის, რომ მოხდეს ტივიქის დოზის რეკომენდირება ინტეგრას ინჰიბიტორისადმი რეზისტენტულ, 18 წლამდე ასაკის მოზარდებში.

ბავშვები

აივ-1 ინფექციით ინფიცირებულ პაციენტებში ინტეგრას კლასის მიმართ რეზისტენტულობის გარეშე, ტივიქის რეკომენდირებული დოზა (6-დან 12 წლამდე ასაკის პაციენტებში) განისაზღვრება ბავშვის წონის მიხედვით. დოზის რეკომენდაციები წონის შესაბამისად მითითებულია ცხრილში ქვემოთ.

ცხრილი 1 პედიატრიული დოზის რეკომენდაციები

სხეულის წონა (კგ)	დოზა
15 -დან 20 კგ-მდე	20 მგ დღეში ერთხელ (მიიღება ორჯერადად 10 მგ აბი)
20-დან 30 კგ-მდე	25 მგ დღეში ერთხელ
30-დან 40 კგ-მდე	35 მგ დღეში ერთხელ (მიიღება ერთჯერადად 25 მგ და მეორე მიღებაზე 10 მგ აბი)
40 ან მეტი	50 მგ დღეში ერთხელ

არასაკმარისია უსაფრთხოების და ეფექტურობის მონაცემები, რომლის საფუძველზეც შესაძლებელია ტივიქის დოზის რეკომენდირება 6 წლამდე ასაკის ბავშვებში ან 15 კგ-მდე წონის პაციენტებში.

არასაკმარისია მონაცემები, რომლის საფუძველზეც შესაძლებელია ტივიქის დოზის რეკომენდირება ინტეგრას ინჰიბიტორებისადმი რეზისტენტულ ბავშვებში.

ხანდაზმულები

შეზღუდულია მონაცემები ტივიქის გამოყენების შესახებ 65 წლის ასაკის და ხანდაზმულ პაციენტებში. თუმცა, არ არსებობს მტკიცებულება იმისა, რომ ხანდაზმულ პაციენტებს შესაძლოა ახალგაზრდებთან შედარებით განსხვავებული დოზა დასჭირდეთ (იხ. ფარმაკოკინეტიკა - პაციენტთა სპეციალური პოპულაციები).

თირკმლის უკმარისობა

არ არის საჭირო დოზის რეგულირება პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ თირკმლის მსუბუქი, საშუალო ან მძიმე ფორმის (კრეატინინის კლირენსი (CrCl) <30 მლ /წთ, არ სარგებლობს დიალიზით) უკმარისობა. არ არსებობს მონაცემები დიალიზზე მყოფი პაციენტების შესახებ, თუმცა ამ პოპულაციაში მოსალოდნელი არ არის განსხვავებული ფარმაკოკინეტიკა (იხ. ფარმაკოკინეტიკა - პაციენტთა სპეციალური პოპულაციები).

ღვიძლის უკმარისობა

არ არის საჭირო დოზის რეგულირება პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ღვიძლის მსუბუქი ან საშუალო სიმძიმის უკმარისობა (ჩაილდ-პიუ კლასი A ან B). არ არსებობს მონაცემები პაციენტებზე, რომლებსაც აღენიშნებათ ღვიძლის მძიმე ხარისხის უკმარისობა (ჩაილდ-პიუ კლასი C) (იხ. ფარმაკოკინეტიკა - პაციენტთა სპეციალური პოპულაციები).

უკუჩვენებები

TIVICAY უკუნაჩვენებია დოფეტილიდთან ან პილსიკაინიდთან ერთად კომბინაციაში.

TIVICAY უკუნაჩვენებია პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ გამოხატული ჰიპერმგრძობელობა დოლუტეგრავირზე ან მის შემადგენელ ნებისმიერ შემავსებელზე.

სიფრთხილე და უსაფრთხოების ზომები

• ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები

არსებობს მონაცემები ჰიპერმგრძობელობის რეაქციებზე ინტეგრას ინჰიბიტორებთან მიმართებაში, მათ შორის ტივიქიზე და ისინი ხასიათდება გამონაყრით, ზოგადი სიმპტომ და ზოგჯერ, ორგანოთა დისფუნქციით, მათ შორის ღვიძლის დაზიანებით. ჰიპერმგრძობელობის ნიშნების ან სიმპტომების განვითარების შემთხვევაში (მათ შორის და არა მხოლოდ, მწვავე გამონაყარი ან გამონაყარი სიცხის თანხლებით, საერთო სისუსტე, დაღლილობა, კუნთების ან სახსრების ტკივილი, ბუშტუკები კანზე, პირის ღრუს დაზიანებები, კონიუნქტივიტი, სახის შეშუპება, ჰეპატიტი, ეოზინოფილია, ანგიოედემა). საჭიროა პაციენტის კლინიკური მდგომარეობის მათ შორის ღვიძლის ამინოტრანსფერაზების კონტროლი და შესაბამისი მკურნალობის დანიშვნა. თუ არ მოხდება ტივიქის ან სხვა საექვო მედიკამენტის შეწყვეტა ჰიპერმგრძობელობის რეაქციების გამოვლენისთანავე, ამან შესაძლოა გამოიწვიოს სიცოცხლისთვის საშიში რეაქციები.

• იმუნური რეკონსტიტუციის სინდრომი

აივ-ინფიცირებულ პაციენტებში, რომლებსაც ანტირეტროვირუსული თერაპიის (ART) დაწყებისას აღენიშნებათ მძიმე იმუნური დეფიციტი, შეიძლება წარმოიშვას ანთებითი რეაქცია გამოწვეული ასიმპტომატური ან რეზიდუალური ოპორტუნისტული ინფექციების მიერ და განვითარდეს სერიოზული სახის კლინიკური მდგომარეობა ან სიმპტომების გამწვავება. როგორც წესი, ასეთი რეაქციები ვლინდება ანტირეტროვირუსული თერაპიის დაწყებიდან პირველი რამდენიმე კვირის ან თვის განმავლობაში. შესაბამისი მაგალითებია: ციტომეგალოვირუსული რეტინიტი, განზოგადებული და / ან კეროვანი მიკრობაქტერიული ინფექციები და პნევმოციტური (P.carinii) პნევმონია. ნებისმიერი ანთებითი სიმპტომი უნდა იქნას შეფასებული დაუყოვნებლივ და საჭიროების შემთხვევაში დაიწყოს მკურნალობა. იმუნური რეკონსტრუქციის დროს დაფიქსირდა ავტოიმუნური დარღვევები (როგორცაა ბაზედოვის დაავადება, პოლიმიოზიტი და Guillain-Barre -სინდრომი) თუმცა, დაწყების დრო უფრო ცვალებადია და ატიპიური გამოვლინებები შესაძლოა მოხდეს მკურნალობის დაწყებიდან რამდენიმე თვეში.

პაციენტებში B და/ან C ჰეპატიტით თანხმლები ინფექციით, რომლებმაც დაიწყეს ტივიქით მკურნალობა, აღინიშნა ღვიძლის ფერმენტების დონის მომატება, რომელიც შეესაბამებოდა იმუნური აღდგენის სინდრომს. თანხმლები B და/ან C ჰეპატიტით ინფიცირებულ პაციენტებში რეკომენდირებულია ღვიძლის ფერმენტების დონის მონიტორინგი. დოლუტეგრავირით მკურნალობის დაწყებისას B ჰეპატიტის თანხმლები ინფექციის მქონე პაციენტებში საჭიროა განსაკუთრებული სიფრთხილე B ჰეპატიტის

საწინააღმდეგო ეფექტური მკურნალობის დაწყებისთვის ან გაგრძელებისთვის (სამკურნალო გაიდლაინების მიხედვით). (იხ. უკუ-რეაქციები).

- **ოპორტუნისტული ინფექციები**

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ტივიქის ან ნებისმიერ სხვა ანტირეტროვირუსული თერაპიას, შესაძლოა ოპორტუნისტული ინფექციების და აივ ინფექციის სხვა გართულებების განვითარება. ამიტომ, ამ ასოცირებული აივ დაავადებების მკურნალობისას პაციენტები უნდა იყვნენ მჭიდრო კლინიკური დაკვირვების ქვეშ ექიმების მხრიდან.

- **ინფექციის ტრანსმისია**

პაციენტებს უნდა გაეწიოთ რეკომენდაცია, რომ დადასტურებული არ არის მიმდინარე ანტირეტროვირუსული თერაპიის, მათ შორის ტივიქის, პრევენციული მოქმედება აივ ინფექციით სხვათა ინფიცირების რისკთან მიმართებაში სქესობრივი კონტაქტის ან სისხლის დაბინძურებისას. შესაბამისი უსაფრთხოების ზომების მიღება უნდა გაგრძელდეს.

- **ურთიერთქმედება წამლებთან**

სიფრთხილვა საჭირო სხვა მედიკამენტების მიღებისას (რეცეპტორული და არა-რეცეპტორული), რომელმაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს ტივიქის მოქმედებაზე ან იმ მედიკამენტების მიღებისას, რომელთა მოქმედებაზეც შეიძლება გავლენა იქონიოს ტივიქიმ (იხილეთ უკუჩვენებები და ურთიერთქმედება). (იხ. უკუჩვენებები და ურთიერთქმედება).

ზრდასრულთა რეკომენდირებული ტივიქის დოზაა 50 მგ დღეში ორჯერ, როდესაც ის ინიშნება ეტრავირინთან (პროტეაზების ინჰიბიტორების გაზრდის გარეშე), ეფავრენცთან, ნევირაპინთან, ტიპრანავირთან/რიტონავირთან ან რიფამპიცინთან, კარბამაზეპინთან, ფენიტოინთან, ფენობარბიტალთან და კრაზანასთან კომბინაციაში (იხ. ურთიერთქმედება). პედიატრიულ პაციენტებში, წონაზე დამოკიდებული დღეში ერთჯერადი დოზა მიღებული უნდა იყოს დღეში ორჯერ.

ტივიქეი არ უნდა დაინიშნოს პოლივალენტური კათიონების შემცველ ანტაციდებთან კომბინაციაში. ტივიქის მიღება რეკომენდირებულია ამ მედიკამენტების მიღებამდე 2 საათით ადრე ან ამ მედიკამენტების მიღებიდან 6 საათის შემდეგ. (იხ. ურთიერთქმედება).

ტივიქეი რეკომენდირებულია დაინიშნოს კალციუმის ან რკინის დანამატების მიღებამდე 2 საათით ადრე ან მიღებიდან 6 საათის შემდეგ, ან მიღებულ იქნეს საკვებთან ერთად (იხ. ურთიერთქმედება).

ტივიქეი ზრდის მეტფორმინის კონცენტრაციას. საჭიროა მეტფორმინის დოზის რეგულირება დოლუტეგრავირის მეტფორმინთან კომბინაციაში დანიშვნისას ან შეწყვეტისას, რათა შენარჩუნდეს გლიკემიური კონტროლი (იხ. ურთიერთქმედება).

ურთიერთქმედება

დოლუტეგრავირის გავლენა სხვა აგენტების ფარმაკოკინეტიკაზე

In vitro, დოლუტეგრავირმა არ აჩვენა ფერმენტების ციტოქრომზე P₄₅₀ (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, ურიდინ დიფოსფატი გლუკორონოზილის ტრანსფერაზაზე (UGT) 1A1 ან UGT2B7, ან ტრანსპორტერებზე Pgp,

BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 ან MRP4 პირდაპირი ან სუსტი ინჰიბიციის ($IC_{50} > 50 \mu M$).

In vitro, დოლუტეგრავირი არ აინჰიბირებს CYP1A2, CYP2B6 ან CYP3A4-ს. In vivo, დოლუტეგრავირს არ მოუხდენია გავლენა მიდაზოლამზე, CYP3A4 ნიმუში. მონაცემებზე დაყრდნობით, ტივიქემ არ უნდა იქონიოს ზეგავლენა იმ წამლების ფარმაკოკინეტიკაზე, რომლებიც ამ ფერმენტების ან ტრანსპორტერების სუბსტრატები არიან (მაგ., უკუ ტრანსკრიპტაზა და პროტეაზის ინჰიბიტორები, აბაკავირი, ზიდოვუდინი, მარავიროვი, ოპიოიდური ანალგეტიკები, ანტიდეპრესანტები, სტატინები, აზოლის ფუნგიციდები, პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები, ანტიერექციული დისფუნქციის სამკურნალო საშუალებები, აციკლოვირი, ვალაცკლოვირი, სიტაგლიპტინი, ადეფოვირი).

მედიკამენტების ურთიერთქმედების კვლევებში, დოლუტეგრავირს არ გამოუმჟღავნებია კლინიკურად შესაბამისი გავლენა შემდეგი პრეპარატების ფარმაკოკინეტიკაზე: ტენოფოვირი, რიტონავირი, მეტადონი, ეფავირენზი, ლოპინავირი, ათაზანავირი, დარუნავირი, ეტრავირინი, პოზამპრენავირი, რილპივირინი, ბოცეპრევირი, ტელაპრევირი, დაკლათასვირი და ორალური კონტრაცეპტივები, რომლებიც შეიცავს ნორელგესტიმატს და ეთინილ-ესტრადიოლს.

In vitro, დოლუტეგრავირი აინჰიბირებს თირკმლის ორგანულ კათიონურ გადამზიდს 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1.93 \mu M$), მულტი მედიკამენტური და ტოქსინის გამომდევნი ტრანსპორტერი (MATE) 1 ($IC_{50} = 6.34 M$) და MATE2-K ($IC_{50} = 24.8 M$). დოლუტეგრავირის in vivo ექსპოზიციის გათვალისწინებით, მას აქვს დაბალი პოტენციალი, რომ გავლენა მოახდინოს MATE2-K სუბსტრატების ტრანსპორტირებაზე in vivo. In vivo, დოლუტეგრავირმა შესაძლოა გაზარდოს იმ მედიკამენტების პლზამა კონცენტრაცია, სადაც გამოყოფა დამოკიდებულია OCT2 ან MATE1-ზე (დოფეტილიდი, პილსიკაინიდი ან მეტფორმინი) (იხ. ცხრილი 2).

In vitro, დოლუტეგრავირი აინჰიბირებს თირკმლის ბაზოლატერალურ გადამტანებს (ტრანსპორტერებს): ორგანული ანიონების გადამტანები (OAT) 1 ($IC_{50} = 2.12 M$) და OAT3 ($IC_{50} = 1.97 M$). თუმცა, დოლუტეგრავირს არ აქვს თვალშისაცემი გავლენა OAT სუბსტრატების, ტენოფოვირისა და პარა ამინოჰიურატის, in vivo ფარმაკოკინეტიკაზე, და შესაბამისად, აქვს უმნიშვნელო მიდრეკილება წამლების ურთიერთზემოქმედების პროვოცირებაზე OAT გადამტანების ინჰიბირების გზით.

სხვა მედიკამენტების გავლენა დოლუტეგრავირის ფარმაკოკინეტიკაზე

დოლუტეგრავირის ელიმინაცია ძირითადად UGT1A1-ის მეტაბოლიზმით ხდება. დოლუტეგრავირი ასევე წარმოადგენს UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp, და BCRP სუბსტრატს; შესაბამისად, წამლებს, რომლებიც აინჰიბირებენ ამ ფერმენტებსა თუ გადამტანებს, თეორიულად შეუძლიათ დოლუტეგრავირის პლზამური კონცენტრაციის შემცირება და შესაბამისად, ტივიქემის თერაპიული ეფექტის დაკნინება.

ტივიქემის მიღებას სხვა წამლებთან კომბინაციაში, რომლებიც აინჰიბირებენ UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, და/ან Pgp, შეუძლია გაზარდოს დოლუტეგრავირის პლზამური კონცენტრაცია (იხ. ცხრილი 2).

In vitro, დოლუტეგრავირი არ არის ადამიანის ორგანული ანიონური გადამტანის პოლიპეპტიდის სუბსტრატი (OATP)1B1, OATP1B3, ან OCT1, ამიტომ წამლები, რომლებიც მხოლოდ ამ გადამტანის მოდულირებას ახდენენ, არ ახდენენ გავლენას დოლუტეგრავირის პლზამურ კონცენტრაციაზე.

ეფავირენზი, ეტრავირინი, ნევირაპინი, რიფამპიცინი, კარბამაზეპინი, და ტიპრანავირი რიტონავირთან კომბინაციაში მნიშვნელოვნად ამცირებს დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას, და საჭიროებს ტივიქეის დოზის რეგულირებას 50 მგ-ით დღეში ორჯერ. ეტრავირინის ეფექტი შემცირდა CYP3A4 ინჰიბიტორთან ლოპინავირი / რიტონავირი, დარუნავირის / რიტონავირის კომბინაციაში და მოსალოდნელია, რომ შემცირდება ატანანავირის/ რიტონავირის კომბინაციით. შესაბამისად, საჭირო არ არის დოლუტეგრავირის დოზის რეგულირება, როდესაც ის ინიშნება ეტრავირინთან და ლოპინავირ / რიტონავირ, დარუნავირ / რიტონავირ ან ატანანავირის/ რიტონავირის კომბინაციაში. კიდევ ერთმა ინჰიბიტორმა, ფოსამპრენავირმა რიტონავირთან კომბინაციაში შეამცირა დოლუტეგრავირის პლაზმური კონცენტრაცია, თუმცა საჭირო არ გამხდარა ტივიქეის დოზის რეგულირება (იხ. ცხრილი 2). მედიკამენტების ურთიერთქმედების კვლევაში UGT1A1 ინჰიბიტორთან, ატანანავირთან, არ გამოვლინდა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ზრდა დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციაში. ტენოფოვირი, ლოპინავირი / რიტონავირი, დარუნავირი / რიტონავირი, რილპივირინი, ბოცეპრევირი, ტელაპრევირი, პრედნიზონი, რიფაბუტინი, დაკლასასვირი და ომეპრაზოლი არ უჩვენებს ან ჩვენებს მინიმალურ გავლენას დოლუტეგრავირის ფარმაკოკინეტიკაზე, შესაბამისად საჭირო არ არის ტივიქეის დოზის რეგულირება ამ წამლებთან კომბინაციაში.

შერჩეული წამლების ურთიერთქმედება ნაჩვენებია ცხრილში 2. რეკომენდაციები ეფუძნება ან მედიკამენტების ურთიერთქმედების კვლევის შედეგებს ან პროგნოზირებად შედეგებს ურთიერთქმედების მოსალოდნელი სიდიდის და სერიოზული უკუჩვენებების ან ეფექტურობის დაკარგვის პოტენციალიდან გამომდინარე.

ცხრილი 2 მედიკამენტების ურთიერთქმედება

<p>თანმხლები მედიკამენტის კლასი: მედიკამენტის დასახელება</p>	<p>გავლენა დოლუტეგრავირის ან თანმხლები მედიკამენტის კონცენტრაციაზე</p>	<p>კლინიკური შენიშვნა</p>
<p>აივ-1 ანტივირუსული აგენტები</p>		
<p>არა- ნუკლეოზიდური უკუ-ტრანსკრიპტაზას ინჰიბიტორი: ეტრავირინი (ETR) გაზრდილი პროტეაზების ინჰიბიტორების</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 71% C_{max} 52% C 88% ETR</p>	<p>ეტრავირინი პროტეაზების ინჰიბიტორების გარეშე ამცირებს დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას. ტივიქეის რეკომენდირებული დოზა ზრდასრულებში არის 50 მგ დღეში ორჯერ, როდესაც ის ინიშნება ეტრავირინთან ერთად</p>

<p>გარეშე</p>		<p>პროტეაზების ინჰიბიტორების გარეშე. პედიატრიულ პაციენტებში წონაზე დამოკიდებული დღეში ერთჯერადი დოზა უნდა დაინიშნოს დღეში ორჯერ. ტივიქეი არ უნდა იქნეს გამოყენებული ეტრავირინთან ერთად თუ ამავდროულად არ დაინიშნება დარუნავირ/რიტონავირი ან ლოპინავირ/რიტონავირი INI-რეზისტენტულ პაციენტებში</p>
<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: ლოპინავირ/რიტონავირი + ეტრავირინი</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 11% C_{max} 7% C 28% LPV RTV</p>	<p>ლოპინავირ/რიტონავირი და ეტრავირინი არ ცვლის დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას კლინიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებლამდე საჭირო არ არის დოზის რეგულირება.</p>
<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: დარუნავირი/რიტონავირი + ეტრავირინი</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 25% C_{max} 12% C 36% DRV RTV</p>	<p>დარუნავირი/რიტონავირი და ეტრავირინი არ ცვლის დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას კლინიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებლამდე საჭირო არ არის დოზის რეგულირება</p>
<p>არა-ნუკლეოზიდური უკუ-ტრანსკრიპტირებადი ინჰიბიტორი: ეფავირენცი (EFV)</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 57% C_{max} 39% C 75% EFV</p>	<p>ეფავირენცი ამცირებს დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას. ტივიქეის რეკომენდირებული დოზა ზრდასრულებში არის 50 მგ დღეში ორჯერ, როდესაც ის ინიშნება ეფავირენცთან ერთად.</p>

		<p>პედიატრიულ პაციენტებში წონაზე დამოკიდებული დღეში ერთჯერადი დოზა უნდა დაინიშნოს დღეში ორჯერ. შესაძლებლობის შემთხვევაში გამოყენებული უნდა იქნეს ალტერნატიული კომბინაცია ეფავირენცის გარეშე INI-რეზისტენტულ პაციენტებში.</p>
<p>არა- ნუკლეოზიდური უკუ-ტრანსკრიპტირებადი ინჰიბიტორი: ნევირაპინი</p>	<p>დოლუტეგრავირი</p>	<p>ნეპრავერინთან კომბინაციაში არსებობს დოლუტეგრავირის პლაზმური კონცენტრაციის შემცირების პოტენციალი ფერმენტების ინჰიბიტორებიდან გამომდინარე და ის არ არის შესწავლილი. ნეპრავირინის გავლენა დოლუტეგრავირი სექსპოზიციაზე მეტ-ნაკლებად ისეთივეა როგორც ეფავირენცის შემთხვევაში. ტივიქეის რეკომენდირებული დოზა ზრდასრულებში არის 50 მგ დღეში ორჯერ, როდესაც ის ინიშნება ნევირაპინთან ერთად. პედიატრიულ პაციენტებში წონაზე დამოკიდებული დღეში ერთჯერადი დოზა უნდა დაინიშნოს დღეში ორჯერ. შესაძლებლობის შემთხვევაში გამოყენებული უნდა იქნეს ალტერნატიული კომბინაცია ნევირაპინის გარეშე INI-რეზისტენტულ პაციენტებში.</p>
<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: (PI):</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 91%</p>	<p>ატანაზავირი ზრდის დოლუტეგრავირის პლაზმურ</p>

<p>ატანანავირი (ATV)</p>	<p>C_{max} 50% C 180% ATV</p>	<p>კონცენტრაციას და საჭირო არ არის დოზის რეგულირება.</p>
<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: ატანანავირი/ რიტონავირი (ATV/RTV)</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 62% C_{max} 34% C 121% ATV RTV</p>	<p>ატანანავირი/რიტონავირი ზრდის დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას. დოზის რეგულაცია საჭირო არ არის.</p>
<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: ტიპრანავირი/რიტონავირი (TPV/RTV)</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 59% C_{max} 47% C 76% TPV RTV</p>	<p>ტიპრანავირი/რიტონავირი ამცირებს დოლუტეგრავირის კონცენტრაციას. ტივიქის რეკომენდირებული დოზა ზრდასრულებში არის 50 მგ დღეში ორჯერ, როდესაც ის ინიშნება ტიპრანავირთან/რიტონავირთან ერთად. პედიატრიულ პაციენტებში წონაზე დამოკიდებული დღეში ერთჯერადი დოზა უნდა დაინიშნოს დღეში ორჯერ. შესაძლებლობის შემთხვევაში გამოყენებული უნდა იქნეს ალტერნატიული კომბინაცია ტიპრანავირის/რიტონავირის გარეშე INI-რეზისტენტულ პაციენტებში.</p>

<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: ფოსამპრენავირი/რიტონავირი (FPV/RTV)</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 35% C_{max} 24% C 49% FPV RTV</p>	<p>ფოსამპრენავირი/რიტონავირი ამცირებს დოლუტეგრავირის კონცენტრაციას, მაგრამ შეზღუდული მონაცემების გამო, არ მოჰყოლია ეფექტურობის შემცირება III ფაზის კვლევებში. საჭირო არ არის დოზის რეგულირება INI-თავისუფალ პაციენტებში. შესაძლებლობის შემთხვევაში გამოყენებული უნდა იქნეს ალტერნატიული კომბინაცია ფოსამპრენავირი/რიტონავირის გარეშე INI-რეზისტენტულ პაციენტებში.</p>
<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: ნელფინავირი</p>	<p>დოლუტეგრავირი</p>	<p>ეს ურთიერთქმედება არ არის შესწავლილი. თუმცა, CYP3A4 ინჰიბიტორისგან, სხვა ინჰიბიტორების შესახებ მონაცემების მიხედვით, მოსალოდნელი არ არის ზრდა. საჭირო არ არის დოზის რეგულირება.</p>
<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: ლოპინავირი/რიტონავირი (LPV+RTV)</p>	<p>DTG AUC 4% C_{max} C 6% LPV RTV</p>	<p>ლოპინავირი/რიტონავირი არ ცვლის დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას კლინიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებლამდე. საჭირო არ არის დოზის რეგულირება.</p>
<p>პროტეაზების ინჰიბიტორი: დარუნავირი/რიტონავირი</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 22% C_{max} 11% C 38%</p>	<p>დარუნავირი/რიტონავირი არ ცვლის დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას კლინიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებლამდე. საჭირო არ არის დოზის რეგულირება.</p>

<p>ნუკლეოზიდური უკუ-ტრანსკრიპტირებადი ინჰიბიტორი: ტენოფოვირი</p>	<p>დოლუტეგრავირი</p>	<p>ტენოფოვირი არ ცვლის დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას კლინიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებლამდე. საჭირო არ არის დოზის რეგულირება.</p>
<p>სხვა აგენტები</p>		
<p>დოფეტილიდი ფილსიკაინიდი</p>	<p>დოფეტილიდი ფილსიკაინიდი</p>	<p>დოლუტეგრავირის თანა-მიღებისას არის დოფეტიდილის ან ფილსიკაინიდის პლაზმური კონცენტრაციის ზრდის პოტენციალი OCT2 გადამტანის ინჰიბირების გზით; თანა-მიღება შესწავლილი არ არის.</p> <p>დოფეტიდილის ან ფილსიკაინიდის თანა-მიღება დოლუტეგრავირთან უკუნაჩვენებია სიცოცხლისთვის საშიში ტოქსიკურობიდან გამომდინარე დოფეტილიდის ან ფილსიკაინიდის მაღალი კონცენტრაციის გამო.</p>
<p>კარბამაზეპინი</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 49% C_{max} 33% C 73%</p>	<p>კარბამაზეპინი ამცირებს დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას. ტივიქის რეკომენდირებული დოზა ზრდასრულებში არის 50 მგ დღეში ორჯერ, როდესაც ის ინიშნება კარბამაზეპინთან ერთად.</p> <p>პედიატრიულ პაციენტებში წონაზე დამოკიდებული დღეში ერთჯერადი დოზა უნდა დაინიშნოს დღეში ორჯერ. კარბამაზეპინის ალტერნატივა უნდა იქნეს გამოყენებული INI-</p>

		რეზისტენტულ პაციენტებში.
ფენიტონი ფენობარბიტალი კრაზანა	დოლუტეგრავირი	თანა-მიღებას ამ მეტაბოლურ ინჰიბიტორებთან აქვს დოლუტეგრავირის პლაზმური კონცენტრაციის შემცირების პოტენციალი და ის არ არის შესწავლილი. ამ მეტაბოლური ინჰიბიტორების გავლენა დოლუტეგრავირის ექსპოზიციაზე სავარაუდოდ კარბამაზეპინის მსგავსია. ტივიქის რეკომენდირებული დოზა ზრდასრულებში არის 50 მგ დღეში ორჯერ, როდესაც ის ინიშნება ამ მეტაბოლურ ინჰიბიტორებთან ერთად. პედიატრიულ პაციენტებში წონაზე დამოკიდებული დღეში ერთჯერადი დოზა უნდა დაინიშნოს დღეში ორჯერ. შესაძლებლობის შემთხვევაში გამოყენებული უნდა იქნეს ალტერნატიული კომბინაცია მეტაბოლური ინჰიბიტორების გარეშე INI-რეზისტენტულ პაციენტებში.
ოქსკარბაზეპინი	დოლუტეგრავირი↓	ეს ურთიერთქმედება შესწავლილი არ არის. თუმცა, CYP3A4-ის ინჰიბიტორისგან, სხვა ინჰიბიტორების მონაცემებზე დაყრდნობით, მოსალოდნელი არ არის კლინიკურად მნიშვნელოვანი

		მაჩვენებლით დოლუტეგრავირის შემცირება. საჭირო არ არის დოზის რეგულირება.
ანტიციდები, რომლებიც პოლივალენტურ კათიონებს შეიცავს (მაგ., Mg, Al)	დოლუტეგრავირი AUC 74% C _{max} 72% C24 74%	ანტაციდების თანა-მიღება, რომლებიც შეიცავს პოლივალენტურ კათიონებს, ამცირებს დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას.
		რეკომენდირებულია ტივიქეის მიღება პოლივალენტური კათიონების შემცველი ანტიციდების პროდუქციის მიღებამდე 2 საათით ადრე ან მიღებიდან 6 საათის შემდეგ.
კალციუმის დანამატები	დოლუტეგრავირი AUC 39% C _{max} 37% C24 39%	რეკომენდირებულია ტივიქეის მიღება კალციუმის შემცველი პროდუქციის მიღებამდე 2 საათით ადრე ან 6 საათის შემდეგ. თუ მიიღება საკვებთნ ერთად, მაშინ შესაძლებელია ტივიქეის მიღება კალციუმის დანამატებთან თანადროულად.
რკინის დანამატები	დოლუტეგრავირი AUC 54% C _{max} 57% C24 56%	რეკომენდირებულია ტივიქეის მიღება რკინის შემცველი პროდუქციის მიღებამდე 2 საათით ადრე ან 6 საათის შემდეგ. თუ მიიღება საკვებთნ ერთად, მაშინ შესაძლებელია ტივიქეის მიღება რკინის დანამატებთან თანადროულად.

მეტფორმინი	<p>მეტფორმინი როდესაც მიიღება 50 მგ დოლუტეგრაჰირთან ერთად QD:</p> <p>მეტფორმინი AUC 79% C_{max} 66% როდესაც მიიღება 50 მგ დოლუტეგრაჰირთან ერთად BID: მეტფორმინი AUC 145 % C_{max} 111%</p>	<p>ტივიქის თანა-მიღება ზრდის მეტფორმინის პლაზმურ კონცენტრაციას. შესაძლოა განხილული იყოს მეტფორმინის დოზის რეგულირება, როდესაც იწყება ან მთავრდება დოლუტეგრაჰირის თანა-მიღება მეტფორმინთან ერთად, რათა შენარჩუნდეს გლიკემიური კონტროლი.</p>
რიფამპიცინი	<p>დოლუტეგრაჰირი AUC 54% C_{max} 43% C 72%</p>	<p>რიფამპიცინმა შეამცირა დოლუტეგრაჰირის პლაზმური კონცენტრაცია. რიფამპიცინთან თანა-მიღებისას ტივიქის რეკომენდირებული ზრდასრულთა დოზა არის 50 მგ დღეში ორჯერ. პედიატრიულ პაციენტებში წონაზე დამოკიდებული დღეში ერთჯერადი დოზა უნდა დაინიშნოს დღეში ორჯერ. შესაძლებლობის შემთხვევაში გამოყენებული უნდა იქნეს რიფამპიცინის ალტერნატივა INI-რეზისტენტულ პაციენტებში.</p>
<p>ორალური კონტრაცეფცია (ეთინილ ესტრადიოლი</p>	<p>დოლუტეგრაჰირის ეფექტი: EE AUC 3%</p>	<p>დოლუტეგრაჰირი არ ცვლის ეთინილ ესტრადიოლის და ნორელგესტრომინის პლაზმურ</p>

<p>(EE) და ნორელგესტრომინი (NGMN))</p>	<p>C_{max} 1% C 2%</p> <p>დოლუტეგრავირის ეფექტი: NGMN AUC 2% C_{max} 11% C 7%</p>	<p>კონცენტრაციას კლინიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებლამდე. საჭირო არ არის დოზის რეგულირება ორალური კონტრაცეპტივების მიღებისას, როდესაც მათი მიღება ხდება ტივიქეისთან ერთად.</p>
<p>მეტადონი</p>	<p>დოლუტეგრავირის ეფექტი: მეტადონი AUC 2% C_{max} 0% C 1%</p>	<p>დოლუტეგრავირი არ ცვლის მეტადონის პლაზმურ კონცენტრაციას კლინიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებლამდე. საჭირო არ არის დოზის რეგულირება მეტადონის მიღებისას, როდესაც მათი მიღება ხდება ტივიქეისთან ერთად.</p>
<p>დაკლათასვირი</p>	<p>დოლუტეგრავირი AUC 33% C_{max} 29% C 45%</p> <p>დაკლათასვირი</p>	<p>დაკლათასვირი არ ცვლის დოლუტეგრავირის პლაზმურ კონცენტრაციას კლინიკურად მნიშვნელოვან მაჩვენებლამდე. დოლუტეგრავირი არ ცვლის დაკლათასვირის პლაზმურ კონცენტრაციას. დოზის რეგულირება საჭირო არ არის.</p>

აბრივიატურები: ↑= ზრდა; ↓= კლება; ↔= არ არის მნიშვნელოვანი ცვლილება;

AUC=ფართობი კონცენტრაციის ფარგლებში დროის მრუდის საპირისპიროდ;

C_{max} =მაქსიმალური კონცენტრაცია, C =კონცენტრაცია დოზირების ინტერვალის

დასასრულს

ფეხმძიმობა და ლაქტაცია

ფერტილობა

არ არსებობს მონაცემები ტივიქეის მოქმედებაზე ქალებისა და მამაკაცების

ფერტილობაზე. ცხოველებზე ჩატარებული კვლევები არ უჩვენებს

დოლუტეგრავირის გავლენას მამრობით და მდედრობითი სქესის ფერტილობაზე.

(იხ. პრე-კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები).

ფეხმძიმობა

არ არსებობს ადექვატური და კარგად კონტროლირებული კვლევები ფეხმძიმე ქალებში ტივიქის გამოყენებასთან დაკავშირებით. უცნობია ტივიქის ეფექტი ფეხმძიმე ადამიანებში. ცხოველებში ჩატარებული რეპროდუქციული ტოქსიკურობის კვლევებში აღმოჩნდა, რომ დოლუტეგრავირი კვეთს პლაცენტას. ტივიქი ფეხმძიმობისას გამოიყენება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მოსალოდნელი სარგებელი ამართლებს ნაყოფზე პოტენციურ რისკს. (იხ. პრე-კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები).

ლაქტაცია

ჯანდაცვის ექსპერტები რეკომენდაციას უწევენ აივ ინფიცირებულ ქალბატონებს, რომ შესაძლებლობიდან გამომდინარე ახალშობილი არ კვებონ ძუძუთი, რათა თავიდან იქნეს აცილებული ახალშობილის აივ ინფიცირება. იმ გარემოებებისას, როდესაც კვების ფორმულა არ არის დასაშვები, ძუძუთი კვებისას საჭიროა დაცული იქნეს ადგილობრივი ოფიციალური ლაქტაციისა და მკურნალობის სახელმძღვანელო პრინციპები ანტირეტროვირუსული თერაპიის დროს.

ცხოველებზე არსებული მონაცემებიდან გამომდინარე, მოსალოდნელია, რომ დოლუტეგრავირი გადადის ადამიანის რძეში, თუმცა ეს უკანასკნელი არ დადასტურდა ადამიანებში.

გავლენა ავტომობილის მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

არ ჩატარებულა კვლევები იმის გასარკვევად ახდენს თუ არა ტივიქი გავლენას ავტომობილის მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე. გათვალისწინებული უნდა იყოს პაციენტის კლინიკური სტატუსი და ტივიქის უკუჩვენებების პროფილი, როდესაც განიხილება პაციენტის უნარი ავტომობილის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობაზე.

გვერდითი რეაქციები

კლინიკური კვლევის მონაცემები

მედიკამენტების გვერდითი რეაქციები (ADRs), რომლებიც გამოვლინდა განზოგადებული მონაცემების ანალიზის შედეგად ფაზა IIb და ფაზა III კლინიკური კვლევებიდან ჩამოთვლილია ქვემოთ MedDRA სისტემის ორგანული კლასის და სიხშირის მიხედვით. სიხშირე განსაზღვრულია, როგორც: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ და $< 1/10$), არახშირი ($\geq 1/1,000$ და $< 1/100$), იშვიათი ($\geq 1/10,000$ და $< 1/1,000$) და ძალიან იშვიათი ($< 1/10,000$), მათ შორის ერთეული შემთხვევები.

ცხრილი 3 უკუ რეაქციები

იმუნური სისტემის დარღვევები	არახშირი	მომატებული მგრძნობელობა (იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)
	არახშირი	იმუნური რეკონსტიტუციის სინდრომი (იხილეთ გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები)
ფსიქიატრიული დარღვევები	ხშირი	უძილობა
	ხშირი	არანორმალური სიზმრები

	ხშირი	დეპრესია
	არახშირი	სუიციდური იდეა ან თვითმკვლელობის მცდელობა (განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებსაც ადრე არსებული ისტორია აქვთ დეპრესიაზე ან ფსიქიატრიულ ავადმყოფობაზე)
ნერვული სისტემის დარღვევები	ძალიან ხშირი	თავის ტკივილი
	ხშირი	თავბრუსხვევა
კუჭ-ნაწლავის დარღვევები	ძალიან ხშირი	გულისრევა
	ძალიან ხშირი	დიარეა
	ხშირი	ღებინება
	ხშირი	მეტეორიზმი
	ხშირი	ზედა მუცლის ტკივილი
	ხშირი	მუცლის ტკივილი
	ხშირი	მუცლის დისკომფორტი
ჰეპატობილიარული დარღვევები	არახშირი	ჰეპატიტი
კანისა და კანქვეშა ქსოვილების დარღვევები	ხშირი	გამონაყარი
	ხშირი	ქავილი
ზოგადი დარღვევები და მიღების ადგილის მდგომარეობა	ხშირი	დაღლილობა

უსაფრთხოების პროფილი მსგავსია წინარე მკურნალობის არქმონე, წინარე მკურნალობის მქონე (და ინტეგრაციის გამოცდილების არქმონე) და ინტეგრაციის რეჟიმის ტენტული პაციენტების პოპულაციებში.

ცვლილებები ლაბორატორიულ ქიმიაში

შრატის კრეატინინის ზრდა დაფიქსირდა ტივიქით მკურნალობის დაწყებიდან პირველ კვირაში და მაჩვენებელი სტაბილურად შენარჩუნდა 48 კვირის განმავლობაში. მანამდე არანამკურნალევი პაციენტების საშუალო ცვლილება საბაზისო ნიშნულიდან 9.96 მოლ/ლ (ზღვარი: -53 მოლ/ლ-დან 54.8 მოლ/ლ-მდე) დაფიქსირდა მკურნალობის დაწყებიდან 48 კვირაში. კრეატინინის ზრდა შედარებით იყო ფონური NRTI-ებით, და იყო ნამკურნალევი პაციენტების მონაცემების მსგავსი. ეს ცვლილებები არ არის კლინიკურად რელევანტური, რადგან ისინი არ ასახავს ცვლილებას გორგლისებური ფილტრაციის დონეში (იხ. ფარმაკოდინამიკა – გავლენა თირკმლის ფუნქციებზე).

ბილირუბინის ზრდა მცირე რაოდენობით (კლინიკური სიყვითლის გარეშე) დაფიქსირდა დოლუტეგრავირის და რალტეგრავირის (მაგრამ არა ეფავირენზე) ჯგუფზე პროგრამაში. ეს ცვლილებები არ ითვლება კლინიკურად რელევანტურად, რადგან ის ასახავს კონკურენციას დოლუტეგრავირსა და უცვლელ ბილირუბინს შორის საერთო კლირენსის გზაზე (UGT1A1) (იხ. ფარმაკოკინეტიკა – მეტაბოლიზმი).

ასევე ცნობილია, რომ ასიმპტომური კრეატინინის ფოსფოკინაზას (CPK) დონის მომატება უმეტესად ფიზიკურ დატვირთვასთან კავშირში დაფიქსირდა დელუტეგრავირის თერაპიის დროს.

პედიატრიული პოპულაცია

ბავშვებთან და მოზარდებთან (6 წლიდან 18 წლამდე ასაკის ბავშვებში) დაკავშირებით შეზღუდული ხელმისაწვდომი მონაცემების საფუძველზე არ დაფიქსირდა დამატებითი უარყოფითი რეაქციები გარდა იმ რეაქციებისა, რომლებიც დაფიქსირდა ზრდასრულ მოსახლეობაში.

თანა-ინფიცირება ჰეპატიტი B ან C-ით

III ფაზის კვლევებში, თანა-ინფიცირებულ პაციენტებს ჰეპატიტი B და/ან C-თი ნება მიეცათ ჩართულიყვნენ კვლევაში იმ პირობით, თუ საბაზისო ღვიძლის ქიმის ანალიზები 5-ჯერ მეტად არ აღემატებოდა ნორმალური მაჩვენებლის ზედა ლიმიტს (ULN). საერთო ჯამში, ჰეპატიტი B და/ან C-თი თანა-ინფიცირებული პაციენტების უსაფრთხოების პროფილი მსგავსია იმ პაციენტების უსაფრთხოების პროფილისა, რომლებიც არ იყვნენ ინფიცირებულნი B ან C ჰეპატიტით, თუმცა, AST- ის და ALT პათოლოგიების მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო ჰეპატიტი B და ან C- თი ინფიცირებულთა ქვეჯგუფში. ტივიქის თერაპიის დაწყებისას ზოგიერთ სუბიექტში თანა-ინფიცირებული B და/ან C ჰეპატიტით, დაფიქსირდა ღვიძლის ქიმის ზრდა იმუნური რეკონსტიტუციის სინდრომის შესაბამისად, განსაკუთრებით იმ პაციენტებში, რომლებმაც შეწყვიტეს ანტი-B ჰეპატიტური მკურნალობა (იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

პოსტ-მარკეტინგული მონაცემები

მონაცემები არ არის ხელმისაწვდომი.

ჭარბი დოზირება

სიმპტომები და ნიშნები

ამჟამად შეზღუდულია ინფორმაცია ტივიქის ჭარბ დოზირებასთან დაკავშირებით.

ერთეული ჭარბი დოზირების (250 მგ-მდე ჯანმრთელ სუბიექტებში) შესახებ შეზღუდული ინფორმაციის თანახმად, არ გამოვლინდა სხვა სპეციფიური სიმპტომები ან ნიშნები გარდა იმისა, რაც მითითებულია გვერდითი რეაქციების ჩამონათვალში.

მკურნალობა

დამატებითი მართვა მითითებული უნდა იყოს კლინიკურად ან ეროვნული შხამის ცენტრის მიერ, ხელმისაწვდომობიდან გამომდინარე.

არ არსებობს სპეციფიკური მკურნალობა ტივიქეის ჭარბი დოზირების შემთხვევაში. თუ დადგა ჭარბი დოზირება, პაციენტს უნდა გაეწიოს შესაბამისი მონიტორინგი საჭიროების შესაბამისად. რადგან დოლუტეგრავირის ბმა პლაზმურ ცილებთან მაღალია, სავარაუდოდ ის მნიშვნელოვნად არ მოიხსნება დიალიზის გზით.

ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები

ფარმაკოდინამიკა

მოქმედების მექანიზმი

ტივიქეი აინჰიბირებს აივ ინტეგრეიზს ინტეგრეიზის აქტიურ უბანთან ბმით და რეტროვირუსული დეოქსირიბონუკლეინის მუჯავის (დნმ) ინტეგრაციის გადატანის ეტაპის ბლოკირებით, რაც მნიშვნელოვანია აივ რეპლიკაციის ციკლისათვის. ბიოქიმიური ანალიზის ჯაჭვის გადატანა სუფთა აივ 1 ინტეგრეიზის და წინასწარ დამუშავებული დნმ-ის სუბსტრატის გამოყენებით დასრულდა 2.7 ნმ და 12.6 ნმ-ს IC50 სიდიდით. In vitro, დოლუტეგრავირი ნელა იშლება ველური ტიპის ინტეგრეიზის-დნმ კომპლექსის აქტიური უბნიდან (t ½ 71 საათი).

ფარმაკოდინამიკური ეფექტი

რანდომიზირებულ, დოზა-განსაზღვრულ ცდაში, აივ 1-ინფიცირებული სუბიექტები, რომლებიც გადიოდნენ ტივიქეის მონოთერაპიას, უჩვენებდნენ სწრაფ და დოზაზე-დამოკიდებულ ანტივირუსულ აქტივობას, საშუალო ვარდნით საბაზისო ნიშნულიდან მე-11 დღიდან აივ-1-ში რნმ 1.5, 2.0, და 2.5 ჩანაწერში 10 დოლუტეგრავირისთვის 2 მგ, 10 მგ, და 50 მგ დღეში ერთხელ, შესაბამისად. ეს ანტივირუსული რეაქცია შენარჩუნდა 3-4 დღის განმავლობაში უკანასკნელი დოზის მიღებიდან 50 მგ დოზის ჯგუფის სუბიექტებში.

ანტივირუსული აქტიურობა უჯრედის კულტურაში

პერიფერიული სისხლის მონონუკლეურმა უჯრედებმა (PBMC), რომლებიც დაინფიცირდა აივ-1 შტამით BaL ან აივ-1 შტამით NL432 მოგვცა 0.51 ნმ-ის და 0.53 ნმ-ის, შესაბამისად. DTG IC50ები. MT-4 უჯრედები, რომლებიც ინფიცირებული იყო აივ-1 შტამით IIIB და ინკუბირდება დოლუტეგრავირით 4 ან 5 დღის განმავლობაში, დასრულდა 0.71 და 2.1 ნმ-ის IC50-ებით.

ვირუსული ინტეგრეიზის მგრძნობელობის ანალიზში, რომელიც იყენებდა ინტეგრეიზის კოდირების რეგიონს 13 კლინიკურად მრავალფეროვანი ფილოგენური შტოს B იზოლატებისგან, დოლუტეგრავირმა გამოამჟღავნა ანტივირუსული პოტენციალი, რომელიც ლაბორატორიული შტამების მსგავსია საშუალოდ 0.52 ნმ-სის IC50-ით. PBMC- ის ანალიზებით შესწავლილი პანელისაგან, რომელიც შედგებოდა 24 აივ -1 კლინიკური იზოლატებისგან [ჯგუფი M (შტო A, B, C, D, E, F და G) და ჯგუფი O] და 3 HIV-2 კლინიკური იზოლატები, საშუალო გეომეტრიული IC50 იყო 0.20 ნმ და IC50 მაჩვენებლები, რომლებიც მერყეობდა 0.02-დან 2.14 ნმ-მდე HIV-1- ის შემთხვევაში, ხოლო საშუალო გეომეტრიული

IC50 იყო 0.18 ნმ და IC50 მაჩვენებლები მერყეობდა 0.09-დან 0.61 ნმ-მდე აივ-2 იზოლატებისთვის.

ანტივირუსული აქტივობა სხვა ანტივირუსულ აგენტებთან კომბინაციაში

არცერთი მედიკამენტი დამახასიათებელი ანტი-აივ აქტივობით არ არის ანტაგონისტური დოლუტეგრავირის მიმართ (in vitro შეფასება ჩატარდა ჭადრაკის დაფის ფორმატში სტავუდინთან, აბაკავირთან, ეფავირენცთან, ნევირაპინთან, ლოპინავირთან, ამპრენავირთან, ენფუვირტიდთან, მარავიროკთან, ადეფოვირთან და რალტერგავირთან კომბინაციაში). ამასთან, ანტივირუსულებს დამახასიათებელი ანტი-აივ აქტივობის გარეშე (რიბავირინი) არ ჰქნოდა გამოკვეთილი გავლენა დოლუტეგრავირის აქტივობაზე.

გავლენა ადამიანის შრატსა და შრატის პროტეინებზე

In vitro კვლევებმა უჩვენა 75-ჯერადი ცვლა დოლუტეგრავირის IC50-ში 100% ადამიანის შრატის არსებობის პირობებში (ექსტრაპოლაციის მეთოდით), და პროტეინ-რეგულირებული IC90 (PA-IC90) PBMC-ებში შეფასდა 64 ნგ/მლ-ით. დოლუტეგრავირის მინიმალური კონცენტრაცია ერთეული 50 მგ დოზისთვის ინტეგრეიზის ინჰიბიტორში არანამკურნალევ პაციენტებში იყო 1.20 გ/მლ და შესაბამისად, 19-ჯერ მაღალი იყო ვიდრე სავარაუდო PA-IC90.

რეზისტენტობა in vitro

იზოლირება ველური ტიპის აივ-1-დან: დოლუტეგრავირისადმი მაღალი რეზისტენტობის ვირუსები არ დაფიქსირდა შტამი IIIB-ის 112 დღიან პერიოდში, 4.1-ჯერადი მაქსიმალური ჯერადი ცვლით (FC), რაც დაფიქსირდა ცვლილებებისადმი პასიური რეზისტენტულობის ვირუსის პოპულაციისთვის დაცულ IN პოზიციებზე S153Y და S153F. ველური ტიპის აივ-1-ის შტამის NL432 გადატანა დოლუტეგრავირის არსებობისას შეირჩა E92Q-სთვის (ვირუსის პოპულაციის გადატანა FC=3.1) და G193E-სთვის (ვირუსის პოპულაციის გადატანა FC=3.2) ცვლილებები 56 დღეზე. ველური ტიპის ქვეტიპის B, C და A/G ვირუსების დამატებითი გადატანა DTG-ის არსებობისას შეირჩა R263K, G118R, და S153T-სთვის.

ანტი-აივ აქტივობა რეზისტენტული შტამების წინააღმდეგ: უკუ-ტრანსკრიპტაზა ინჰიბიტორი და პროტეაზული ინჰიბიტორი- რეზისტენტული შტამები: დოლუტეგრავირმა უჩვენა ექვივალენტური პოტენციალი 2 არა-ნუკლეოზიდური (NN)-RTI-რესისტენტის, 3 ნუკლეოზიდური (N)-RTI-რესისტენტის, და 2 PI-რესისტენტ HIV-1 მუტანტი კლონის წინააღმდეგ (1 სამმაგი და 1 ექვსმაგი) ველური ტიპის შტამებთან შედარებით.

ინტეგრეიზ ინჰიბიტორი- რეზისტენტული აივ-1 შტამები: სამოცი ინტეგრეიზ ინჰიბიტორი-რეზისტენტული მუტანტი აივ-1 ვირუსები (28 ერთეული შემცვლელით და 32 2 ან მეტი შემცვლელით) წარმოიქმნა ველური ტიპის ვირუსისგან NL-432 უბანზე ორიენტირებული მუტაგენეზის გამოყენებით. დოლუტეგრავირმა უჩვენა ანტი-აივ აქტივობა (მგრძნობელობა) FC <5-თან 28-დან 27 ინტეგრეიზ ინჰიბიტორ-რეზისტენტის მუტანტი ვირუსის წინააღმდეგ ერთეული შემცვლელით, მათ შორის T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R Q148H/K/R, და N155H, მაშინ როცა რალტეგრავირისა და ელვიტეგრავირისთვის იყო 17/28 და 11/21 გამოცდილი მუტანტი ვირუსი FC <5-ით, შესაბამისად. ამასთან, 32 ინტეგრეიზ ინჰიბიტორ-რეზისტენტული მუტანტი ვირუსიდან 2 ან მეტი შემცვლელით, 32-დან 23 უჩვენა FC <5 დოლუტეგრავირისთვის 32-დან 4 FC <5-ზე რალტეგრავირთან შედარებით და FC <5 25-დან 2 გამოკვლეულ ელვიტეგრავირზე.

ინტეგრეიზ ინჰიბიტორი- რეზისტენტული აივ -2 შტამები: უბანზე ორიენტირებული მუტანტი აივ-2 ვირუსი შეიქმნა აივ-ინფიცირებულ სუბიექტებზე დაყრდნობით და

მკურნალობდნენ რალტეგრავირით, რომელმაც აჩვენა ვირუსული უკმარისობა. საერთო ჯამში, დაფიქსირებული აივ-2-ის FCs მსგავსია აივ -1-ის FCs-ის მუტაციის გზისა. დოლუტეგრავირის FC იყო <5 4 HIV-2 ვირუსის წინააღმდეგ (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G და E92Q/T97A/N155H/S163D); E92Q/N155H-ისთვის, დოლუტეგრავირი FC იყო 8.5, და G140S/Q148R-ისთვის დოლუტეგრავირი FC იყო 17. დოლუტეგრავირს, რალტეგრავირსა და ელვიტეგრავირს, ყველას ჰქონდა ერთნაირი აქტივობა უბანზე ორიენტირებული მუტანტი აივ-2-ის წინააღმდეგ S163D-ით, როგორც ველური ტიპის და დანარჩენი მუტანტი აივ-2 ვირუსისთვის რალტეგრავირი FC მერყეობს 6.4-დან 420-მდე და ელვიტეგრავირის FC მერყეობს 22-დან 640-მდე.

რალტეგრავირის მკურნალობის ვირუსული უკმარისობის სუბიექტების კლინიკური იზოლატები: ოცდაათი კლინიკური იზოლირებული შემთხვევა გენოტიპური და ფენოტიპური რესისტენტულობით რალტეგრავირისადმი (საშუალო FC >81) გადაისინჯა დოლუტეგრავირისადმი მგრძობელობაზე (საშუალო FC 1.5) Monogram Biosciences PhenoSense ანალიზის გამოყენებით. დოლუტეგრავირის საშუალო FC იზოლატებისთვის, რომლებიც შეიცავს ცვლილებებს G140S + Q148H-ზე იყო 3.75; G140S + Q148R იყო 13.3; T97A + Y143R იყო 1.05 და N155H იყო 1.37.

რალტეგრავირის შვიდას ხუთი რეზისტენტული იზოლატი რალტეგრავირის მკურნალობაში გამოცდილი პაციენტებისგან გადაისინჯა დოლუტეგრავირისადმი მგრძობელობაზე Monogram Biosciences PhenoSense ანალიზის გამოყენებით. დოლუტეგრავირმა 10 FC-ზე ნაკლები ან მისი ტოლი ცვლილება განიცადა 10 ჯერადზე მეტით 705 კლინიკური იზოლატის 93.9% -ზე, 184 იზოლატიდან 16 (9%) Q148 +1 INSTI-რეზისტენტული შემცვლელით და 92 კლინიკური იზოლატებიდან 25 (27%) Q148 + 2 INSTI--რეზისტენტული შემცვლელით.

რეზისტენტულობა in vivo: ინტეგრეიზის ინჰიბიტორი არანამკურნალევი პაციენტებში

INI- რეზისტენტული მუტაციები ან მკურნალობა არ გამოვლინდა NRTI- ის ხერხემლის თერაპიისას ტივიქის 50 მგ დღეში ერთხელ მკურნალობისას არანამკურნალევი პაციენტებში (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE და FLAMINGO კვლევები). მკურნალობა გამოცდილ პაციენტებზე ჩატარებულ SAILING კვლევაში (და ინტეგრეიზისგან თავისუფალ) (n=354 დოლუტეგრავირის შტოში), მკურნალობისას 48 კვირაზე დაფიქსირდა ინტეგრეიზის ცვლილება 17-დან 4 ვირუსული უკმარისობის სუბიექტში, რომლებიც იღებდნენ დოლუტეგრავირს. ამ ოთხიდან, 2 სუბიექტს ჰქონდა უნიკალური R263K ინტეგრეიზის ჩანაცვლება, რომელთა მაქსიმალური FC იყო 1.93, 1 სუბიექტს ჰქონდა პოლიმორფული V151V / I ინტეგრეიზებული ჩანაცვლება მაქსიმალური FC 0.92-ით და 1 სუბიექტს ჰქონდა წინასწარ არსებული ინტეგრეიზის მუტაციები და სავარაუდოდ იყო ინტეგრეიზ-გამოვლილი ან დაინფიცირებული იყო ინტეგრეიზის რეზისტენტული ვირუსით (იხილეთ კლინიკური კვლევები).

რეზისტენტულობა in vivo: ინტეგრეიზის ინჰიბიტორი რეზისტენტულ პაციენტებში

VIKING-3 კვლევა იკვლევდა ტივიქის (პლუს ოპტიმიზირებული ფონური თერაპია) სუბიექტებში, რომლებსაც ჰქონდათ წინსწრებითი INI რეზისტენტობით. ოცდათექვსმეტ სუბიექტს (36/183) ჰქონდა პროტოკოლით განსაზღვრული ვირუსული უკმარისობა 24 კვირამდე. აქედან, 32 საბაზისო და PDVF რეზისტენტობის მონაცემები დაწყვილდა ანალიზისთვის და 17/32 (53%) მკურნალობისას წარმოიქმნა მუტაციები. მკურნალობისას წარმოქმნილი შემდეგი მუტაციები ან მუტაციური ნაერთები

გამოვლინდა – L74L/M (n=1), E92Q (n=2), T97A (n=9), E138K/A/T (n=8), G140S (n=2), Y143H (n=1), S147G (n=1), Q148H/K/R (n=4), N155H (n=1) და E157E/Q (n=1). 17-დან 14 სუბიექტი ვირუსით, რომელიც ამჟღავნებდა მკურნალობისას წარმოქმნილ მუტაციას და სახლობდა Q148 გასასვლელში, სადაც ვირუსი წარმოდგენილია საბაზისოდ ან ისტორიულად. სხვა ხუთი სუბიექტი განიცდიდა PDVF-ს 24-დან 48 კვირის შუალედში და 5-დან 2 ჰქონდა მკურნალობისას წარმოშობილი მუტაციები.

დაფიქსირებული მკურნალობისას წარმოშობილი მუტაციები ან მუტაციური ნაერთები იყო L74I (n=1), N155H (n=2).

VIKING-4 კვლევა იკვლევდა ტივიქეის (პლუს ოპტიმიზირებული ფონური თერაპია) იმ სუბიექტებში, რომლებსაც ჰქონდა პირველადი გენოტიპური რეზისტენტობა INIs-ზე 30 სუბიექტის სკრინინგისას. აღმოჩენილი მკურნალობისას წარმოშობილი მუტაცია შეესაბამებოდა VIKING-3-ის კვლევაში აღმოჩენილ შედეგებს.

გავლენა ელექტროკარდიოგრაფიაზე

რანდომიზირებულ, პლაცებო კონტროლირებად, ჯვარედინ ცდაში 42 ჯანმრთელმა სუბიექტმა ორალურად მიიღო პლაცებოს ერთჯერადი დოზა, DTG 250 მგ სუსპენზია (ექსპოზიცია დაახლოებით 50 მგ ერთხელ დღეში ყოველდღიური დოზა 3-ჯერადად სტაბილურ მდგომარეობაში), და მოქსიფლოქსაცინი (400 მგ, აქციური კონტროლი) შემთხვევით მიმდევრობაში. დოლუტეგრავირმა არ გაახანგრძლივა QTc შუალედი 24 საათამდე დოზის შემდგომ. საბაზისო მაჩვენებლის და პლაცებოს დარეგულირების შემდგომ, მაქსიმალური საშუალო QTc ცვლილება Fridericia კორექციის მეთოდზე დაყრდნობით (QTcF) იყო 1.99 msec (1-ცალმხრივი 95% ზედა CI: 4.53 msec).

გავლენა თირკმლის ფუნქციებზე

ტივიქეის გავლენა შრატის კრეატინინის კლირენსზე (CrCl), გლომერილური ფილტრაციის მაჩვენებელი (GFR) იოქსოლის გამოყენებით, როგორც სინჯი და ეფექტური თირკმლის პლაზმის ნაკადი (ERPF) პარა-ამინოჰიპურატის გამოყენებით (PAH) როგორც სინჯი, შეფასდა ღია ეტიკეტის, რანდომიზებულ, 3 განშტოებიან, პარალელურ, პლაცებო კონტროლირებად კვლევაში, რომელიც ჩატარდა 37 ჯანმრთელ სუბიექტზე, რომლებიც იღებდნენ ტივიქეის 50 მგ დღეში ერთხელ (n=12), 50 მგ დღეში ორჯერ (n=13) ან პლაცებო დღეში ერთხელ (n=12) 14 დღის განმავლობაში. დაფიქსირდა CrCl-ის უმნიშვნელო ვარდნა დოლუტეგრავირთან ერთად მკურნალობის პირველ კვირაში, რაც შეესაბამებოდა კლინიკური კვლევებისას მიღებულ შედეგს. დოლუტეგრავირს ორივე დოზის შემთხვევაში არ ჰქონდა მნიშვნელოვანი გავლენა GFR-ზე ან ERPF-ზე. ეს მონაცემები ამყარებს *in vitro* კვლევებს, რომელთა თანახმადაც კრეატინინის დაფიქსირებული უმნიშვნელო მატება კლინიკური კვლევებისას გამოწვეულია ორგანული კათიონი ტრანსპორტერის 2 (OCT2) არაპათოლოგიური ინჰიბირებით პროქსიმალური თირკმლის ტუბულებში, რომელიც შუამავალია კრეატინინის ტუბერკულ სეკრეციაში.

ფარმაკოკინეტიკა

დოლუტეგრავირის ფარმაკოკინეტიკა მსგავსია ჯანსაღ და აივ ინფიცირებულ სუბიექტებს შორის. დოლუტეგრავირის PK ცვალებადობა დაბალი ან ზომიერია. ფაზა 1 კვლევისას ჯანსაღ სუბიექტებში, სუბიექტებს-შორის CVB% AUC-ისა და C_{max}-ისთვის მერყეობდა ~ 20 დან 40% და C 30-დან 65% კვლევის ფარგლებში. DTG-ის

სუბიექტებს შორის PK ცვალებადობა აივ-ინფიცირებულ სუბიექტებს შორის უფრო მაღალი იყო, ვიდრე ჯანმრთელ სუბიექტებში. სუბიექტებში შიდა ცვალებადობა (CVw%) უფრო დაბალია, ვიდრე სუბიექტებს-შორის ცვალებადობა.

შეწოვა

დოლუტეგრავირი სწრაფად შეიწოვება ორალური მიღების შედეგად, საშუალო Tmax 2 დან 3 საათამდე დოზის შემდეგ ტაბლეტის ფორმებისთვის. დოლუტეგრავირის ფარმაცოკინეტიკის ხაზოვანება დამოკიდებულია დოზაზე და ფორმებზე. ტაბლეტის ფორმების ორალური მიღებისას, ზოგადად, ტივიქემ უჩვენა არაწრფივი ფარმაცოკინეტიკა დოზა-პროპორციული მატებით დოლუტეგრავირის

პლაზმური ექსპოზიციაზე 2-დან 100 მგ-მდე; თუმცა დოლუტეგრავირის ექსპოზიციის ზრდა დოზა პროპორციულია 25 მგ-დან 50 მგ-მდე.

ტივიქეი შესაძლოა დაილიოს საკვებთან ან მის გარეშე. საკვებმა გაზარდა დოლუტეგრავირის მოცულობა და შეანელა დოლუტეგრავირის შეწოვა. დოლუტეგრავირის ბიო შეღწევადობა დამოკიდებულია საკვების ხასიათზე: დაბალი, საშუალო და მაღალი ცხიმის შემცველობა საკვებში ზრდის დოლუტეგრავირის AUC_(0-∞)-ს 33%-ით, 41%, და 66%, ზრდის C_{max} 46%, 52%, და 67%-ით, ახანგრძლივებს T_{max} 3, 4, და 5 საათით 2 საათიდან უზმო მდგომარეობაში, შესაბამისად. ეს ზრდა არ არის კლინიკურად მნიშვნელოვანი.

დოლუტეგრავირის აბსოლუტური ბიოშეღწევადობა არ არის დადგენილი.

განაწილება

დოლუტეგრავირი ძალიან მაღალი მაჩვენებლით (დაახლოებით 99.3%) უკავშირდება ადამიანის პლაზმურ ცილებს, რომლებიც ეფუძნება ინ ვიტრო მონაცემებს. განაწილების აშკარა მოცულობა (სუსპენზიის ფორმულის პერორალურად მიღების შემდეგ, Vd /) შეადგენს 12.5 ლ. დოლუტეგრავირის პლაზმური პროტეინების ბმა კონცენტრაციისგან დამოუკიდებელია. სისხლისა და პლაზმური წამალზე-დამოკიდებული რადიოაქტიური კონცენტრაციის კოეფიციენტები საშუალოდ 0,441-დან 0.535-მდეა, რაც განსაზღვრავს რადიოაქტივობის მინიმალურ ასოციაციას სისხლის უჯრედულ კომპონენტებთან. პლაზმაში DTG-ის თავისუფალი ფრაქცია ჯანსაღ სუბიექტებში დაახლოებით 0.2-დან 1.1% -მდეა, ღვიძლის ზომიერი გაუარესების მქონე პაციენტებში დაახლოებით 0.4-დან 0.5% -მდე, ხოლო თირკმლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში 0,8-დან 1.0% -მდე და 0.5%-ია აივ 1 ინფიცირებულ პაციენტებში.

დოლუტეგრავირი არის ცერებროსპინალურ სითხეში (CSF). 12 არანამკურნალებ სუბიექტში, რომლებიც იღებდნენ დოლუტეგრავირსა და აბაკავირს/ლამვიდინის (3 TC)16 კვირის განმავლობაში, დოლუტეგრავირის კონცენტრაცია CSF-ში საშუალოდ იყო 15,4 ნგ / მლ-ში მე-2 კვირაში და 12.6 ნგ / მლ მე-16 კვირაში, საშუალოდ 3.7 -დან 23.2 ნგ / მლ-მდე (პლაზმური კონცენტრაციის შეუსაბამოდ). DTG- ის CSF პლაზმური კონცენტრაციის კოეფიციენტი მერყეობდა 0.11-დან 2.04% -მდე. CSF: დოლუტეგრავირის პლაზმური კონცენტრაციების კოეფიციენტი მერყეობდა 0.11-დან 2.04%-მდე. CSF-ში დოლუტეგრავირის პლაზმური კონცენტრაცია აჭარბებდა IC50-ს და ამყარებდა შალედურ შემცირებას საწყისი ნიშნულიდან CSF აივ-1 რნმ-ში 2.2 ლოგით თერაპიის 2 კვირის შემდეგ და 3.4 ლოგით 16 კვირის შემდეგ (იხ. ფარმაცოდინამიკა).

დოლუტეგრავირი იძებნება ქალისა და მამაკაცის სასქესო გზებში. AUC- ი საშვილოსნოს ყელის სითხეში, საშვილოსნოს ყელის ქსოვილსა და ვაგინალურ ქსოვილში იყო სტაბილური მდგომარეობის პლაზმასთან შედარებით 6-დან 10% -მდე. AUC იყო სტაბილური მდგომარეობის პლაზმასთან შედარებით 7% სპერმაში და 17% რექტალურ ქსოვილში.

მეტაბოლიზმი

დოლატეგრავირი უპირველეს ყოვლისა მეტაბოლიზდება UGT1A1- ის საშუალებით უმნიშვნელო CYP3A კომპონენტით (ადამიანის საერთო მასის ბალანსის კვლევის საერთო დანიშნული დოზის 9.7%). დოლატეგრავირი პლაზმაში უპირატესი ცირკულაციური ნაერთია; უცვლელი პრეპარატის ელიმინაცია თირკმლიდან დაბალია (დოზის < 1%). საერთო პერორალური დოზის 53% გამოიყოფა ფეკალიებში უცვლელად. უცნობია ეს მთლიანად არის თუ ნაწილობრივ დაკავშირებული არაადსორბირებულ მედიკამენტთან თუ გლუკურონიდატის კონიუგატის ბილიარულ ექსკრეციასთან, რომელიც შეიძლება შემდგომ დეგრადირებული იყოს მშობელი ნაერთის შესაქმნელად ნაწლავის ფოსოში. მთლიანი პერორალური დოზის 31% გამოიყოფა შარდით, რომელიც წარმოდგენილია DTG- ს (დოზის 18.9%) ეთეროვანი გლუკურონიდის, N- დეალკაციის მეტაბოლიტის (მთლიანი დოზის 3.6%) და ბენზოლის ნახშირბადის ჟანგვით მიღებული მეტაბოლიტის სახით (საერთო დოზის 3.0%).

ელიმინაცია

დოლუტეგრავირს აქვს ~14 საათის ტერმინალური ნახევარ-გამოყოფა და აშკარა კლირენსი (CL / F) არის 0.56 ლ / სთ.

პაციენტის სპეციალური პოპულაცია

ბავშვები

დოლუტეგრავირის ფარმაკოკინეტიკა შეფასდა 10 ბავშვსა და მოზარდში 12-დან-18 წლამდე და უჩვენა, რომ ტივიქეის 50 მგ დღიური დოზა პედიატრიულ სუბიექტებში შეესაბამება ზრდასრულებში მიღებულ შედეგებს ტივიქეის 50 მგ დღიური დოზის ერთჯერადად მიღებისას (ცხრილი 4).

ფარმაკოკინეტიკა შეფასდა 11 ბავშვში 6-დან 12 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში და უჩვენა, რომ 25 მგ დღეში ერთხელ პაციენტებში სულ მცირე 20 კგ წონით და 35 მგ დღეში ერთხელ პაციენტებში სულ მცირე 30 კგ სხეულის მასით იძლევა დოლუტეგრავირის იმავე ექსპოზიციას, როგორც ზრდასრულებში.

რეკომენდირებული დოზა არის 50 მგ დღეში ერთხელ პაციენტებში, რომლებიც სულ მცირე 40 კგ-ს იწონიან (ცხრილი 4).

ცხრილი 4 პედიატრიული ფარმაკოკინეტიკის პარამეტრები

ასაკი	ტივიქეი დოზა	დოლუტეგრავირის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები დაშვება გეომეტრიული საშუალო (CV%)		
		AUC(0-24) გ.სთ/მლ	Cmax გ/მლ	C24 გ/მლ

≥12 to <18 წლები n=10 ^a	50 მგ დღეში ერთხელ a	46 (43)	3.49 (38)	0.90 (59)
≥6 to <12 წლები n=11	~1 მგ/კგ დღეში ერთხელ ^b	50 (64)	3.96 (50)	0.93 (89)

^a ერთი სუბიექტი წონით 37 კგ იღებდა 35 მგ დღეში ერთხელ.

^b ოთხი სუბიექტი იღებდა 20 მგ-ს დღეში ერთხელ, 2 სუბიექტი იღებდა 35 მგ-ს დღეში ერთხელ, და 5 სუბიექტი იღებდა 50 მგ-ს დღეში ერთხელ.

ამასთან, პოპულაციის PK მოდელირებისა და სიმულაციის ანალიზმა უჩვენა ტივიქეის ტაბლეტების წონაზე ორიენტირებული დოზირება (20 მგ, 25 მგ, 35 მგ, 50 მგ) მინიმუმ 6 წლის ასაკის ბავშვებში, მინიმუმ 15 კგ წონით, რომელიც შედარებით ექსპოზიციას უზრუნველყოფს შესაბამის გავლენას, როგორც მოზრდილებთან (50 მგ), უმდაბლესი 15 კგ-დან <20კგ-მდე დოზით 20 მგ დღეში.

ხანდაზმულები

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზი დოლუტეგრავირის მომხმარებელ აივ-1 ინფიცირებულ მოზრდილებში უჩვენებს, რომ დოლუტეგრავირის ექსპოზიციაზე პაციენტის ხანდაზმულობა არ ახდენს კლინიკურად მნიშვნელოვან ზეგავლენას. დოლუტეგრავირის მოხმარებაზე შეზღუდულია ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები >65 წელზე ასაკის პაციენტებში.

თირკმლების უკმარისობა

უცვლელი პრეპარატის თირკმლის კლირენსი არის დოლუტეგრავირის გამოყოფის მცირე გზა. დოლუტეგრავირის ფარმაკოკინეტიკაზე კვლევა ჩატარდა თირკმლის მწვავე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (CrCl <30 მლ / წთ). კლინიკურად მნიშვნელოვანი ფარმაკოკინეტიკური განსხვავებები არ აღინიშნებოდა თირკმლების მწვავე უკმარისობის მქონე (CrCl <30mL / წთ) სუბიექტებსა და ჯანსაღი სუბიექტების შეფასებისას. დოზის რეგულირება თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში საჭირო არ არის. დოლუტეგრავირი არ არის შესწავლილი დიალიზზე მყოფ პაციენტებში, თუმცა ექსპოზიციის კუთხით განსხვავებები არ არის მოსალოდნელი.

ღვიძლის უკმარისობა

დოლუტეგრავირი ძირითადად ღვიძლის გავლით მეტაბოლიზდება და გამოიყოფა. კვლევაში, სადაც 8 სუბიექტი ღვიძლის ზომიერი უკმარისობით (ბავშვთა- Pugh კატეგორია B) 8 ჯანმრთელ ზრდასრულ პაციენტთან იყო შედარებული, დოლუტეგრავირის ერთჯერადი 50 მგ დოზის ექსპოზიცია ორივე ჯგუფში იყო ერთნაირი. არ არის დოზის კორექცია საჭირო პაციენტებისთვის მსუბუქი და ზომიერი ღვიძლის უკმარისობისას. დოლუტეგრავირის ფარმაკოკინეტიკაზე ღვიძლის მძიმე უკმარისობის გავლენა არ არის შესწავლილი.

პოლიმორფისები მედიკამენტების მეტაბოლიზებელ ფერმენტებში

არ არსებობს არანაირი მტკიცებულება იმისა, რომ მედიკამენტების მეტაბოლიზებელ ფერმენტებში საერთო პოლიმორფისები დოლოუტერავრის ფარმაკოკინეტიკაზე კლინიკურად მნიშვნელოვან გავლენას ახდენს. კლინიკურ მეტა-ანალიზში, რომელიც იყენებს ჯანსაღ სუბიექტებში კლინიკური კვლევებისას შეგროვებულ ფარმაკოგენომიკის ნიმუშებს, UGT1A1 (n = 7) გენოტიპების მქონე სუბიექტებს, რომლებსაც აღნიშნებათ დოლოუტერავრის ცუდი მეტაბოლიზმი, აქვთ დოლოუტერავრის 32% -ით ნაკლები კლირენსი და 46% -ით მაღალი AUC, ვიდრე ჩვეულებრივი მეტაბოლიზმის მქონე გენოტიპის სუბიექტებს (UGT1A1 (n = 41)). პოლიმორფისები CYP3A4, CYP3A5 და NR1I2-ში არ იყვნენ ასოცირებული დოლოუტერავრის ფარმაკოკინეტიკაში განსხვავებებთან.

სქესი

ჯანსაღ სუბიექტ ქალებში დოლოუტერავრის ექსპოზიცია ცოტათი მაღალია (~20%), ვიდრე კაცებში. აღნიშნული ეფუძნება მონაცემებს, რომლებიც მოპოვებულია ჯანსაღი სუბიექტების კვლევიდან (მამაკაცები n=17, ქალები n=24). პოპულაციის PK ანალიზი იყენებს ჯგუფურ ფარმაკოკინეტიკურ მონაცემებს ფაზა 2b და ფაზა 3-დან. ზრდასრულთა კვლევებმა არ გამოავლინა დოლოუტერავრის ექსპოზიციაზე სქესის მხრივ კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა.

რასა

პოპულაციის PK ანალიზში, რომელმაც გამოიყენა ჯგუფურ ფარმაკოკინეტიკურ მონაცემები ფაზა 2b და ფაზა 3-დან, ზრდასრულთა კვლევებმა არ გამოავლინა დოლოუტერავრის ექსპოზიციაზე რასის მხრივ კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა. ერთეული პერორალური დოზის მიღებისას დოლოუტერავრის ფარმაკოკინეტიკა იაპონელ სუბიექტებში იგივეა, რაც დასავლეთის (აშშ) სუბიექტებში.

თანა-ინფიცირება ჰეპატიტი B ან C-თი

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა უჩვენა, რომ თანა-ინფიცირებას ჰეპატიტი C ვირუსით არ ჰქონდა კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა დოლოუტერავრის ექსპოზიციაზე. მონაცემები შეზღუდულია ჰეპატიტი B-თი თანა-ინფიცირებულ სუბიექტებზე.

კლინიკური კვლევები

ანტირეტროვირუსული არანამკურნალევი სუბიექტები

დოლოუტერავრის ეფექტურობა აივ-ინფიცირებულ, არანამკურნალევი პაციენტებში ეფუძნება მონაცემებს, რომლებიც მიღებულია ორი რანდომიზირებული, საერთაშორისო, ორმაგად ბრმა, აქტიურად კონტროლირებული კვლევიდან, 96 კვირიანი მონაცემი SPRING-2 (ING113086) და SINGLE (ING114467)-დან. აღნიშნულს ამყარებს 96 კვირიანი მონაცემები ღია-ეტეკეტის და აქტიურად კონტროლირებადი კვლევიდან FLAMINGO (ING114915) და დამატებითი მონაცემები მიღებულია ღია-ეტეკეტის ფაზიდან SINGLE 144 კვირიდან.

SPRING, 822-ში აივ-1 ინფიცირებული, ანტირეტროვირუსული თერაპიისადმი (ART)-გამოუცდელი ზრდასრულები შემთხვევითობის პრინციპით შეირჩენენ და მიიღეს ან ტივიქის 50 მგ დღეში ერთჯერადი დოზა სულ მცირე ერთხელ ან მიიღეს რალტეგრავირის 400 მგ დღეში ორჯერ, რომელთაგან ორივე დაინიშნა ფიქსირებული დოზით ორმაგი NRTI თერაპიით (ABC/3TC ან TDF/FTC). საბაზისო ნიშნულად, პაციენტის საშუალო ასაკი იყო 36 წელი, 14% იყო ქალი, 15 % არ იყო თეთრკანიანი და 12 % იყო თანა-ინფიცირებული ჰეპატიტი B და/ან C -თი და 2% იყო CDC კლასის C, ეს მაჩვენებლები მსგავსი იყო სამკურნალო ჯგუფებს შორის.

SINGLE-ში, 833 სუბიექტი შემთხვევითობის პრინციპით შეირჩა და მიიღო სულ მცირე 50 მგ ტივიქის დღიური დოზა ერთხელ ფიქსირებული დოზის აბაკავირ-ლამივუდინთან კომბინაციაში (TIVICAY + ABC/3TC) ან ფიქსირებული დოზის ეფავირენც-ტენოფოვირ-ემტრიციტაბინთან კომბინაციაში (EFV/TDF/FTC). საბაზისო ნიშნულად, პაციენტის საშუალო ასაკი იყო 35 წელი, 16% იყო ქალი, 32% არ იყო თეთრკანიანი, 7% ჰქონდა ჰეპატიტი C თანა-ინფექცია და 4% იყო CDC კლასის C, ეს მაჩვენებლები მსგავსი იყო სამკურნალო ჯგუფებს შორის. პირველადი საბოლოო წერტილი და დანარჩენი კვირის 48 შედეგი (მათ შორის შედეგები საკვანძო საბაზისო კოვარიანტების მიხედვით) SPRING-2 და SINGLE- ისთვის ნაჩვენებია ცხრილში 5.

ცხრილი 5 SPRING-2 და SINGLE რანდომიზებული მკურნალობის ვირუსული შედეგები 48 კვირაზე (პირველადი ალგორითმი)

	SPRING-2		SINGLE	
	ტივიქი 50 მგ დღეში ერთხელ + 2 NRTI N=411	RAL 400 მგ დღეში ორჯერ + 2 NRTI N=411	ტივიქი 50 მგ + ABC/3TC დღეში ერთხელ N=414	EFV/TDF/FTC დღეში ერთხელ N=419
HIV-1 RNA < 50 ასლი/მლ*	88%	85%	88%	81%
მკურნალობაში სხვაობა *	2.5% (95% CI:	-2.2%, 7.1%)	7.4% (95% CI: 2.5%, 12.3%)	
ვირუსოლოგიური არარეაგირება †	5%	8%	5%	6%
არ არის ვირუსოლოგიური მონაცემები 48-ე კვირაზე	7%	7%	7%	13%
ფანჯარა				
მიზეზები				
შეწყვეტილი კვლევა/წამლის კვლევა	2%	1%	2%	10%

უკუ რეაქციის ან სიკვდილის გამოჭ შეწყვეტილი კვლევა/წამლის კვლევა	5%	6%	5%	3%
სხვა მიზეზებით არ არის მონაცემები ფანჯარაში მაგრამ კვლევის პროცესშია	0	0	0	<1%

რნმ <50 ასლები/მლ საბაზისო

აივ-1

კოვარიანტებით

საბაზისო პლაზმური ვირუსული დატვირთვა (ასლი/მლ)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)
100,000	/ 297 267 (90%)	/ 295 264 (89%)	/ 280 253 (90%)	238 / 288 (83%)
>100,000	94 / 114 (82%)	87 / 116 (75%)	/ 134 111 (83%)	100 / 131 (76%)
საბაზისო CD4+ (უჯრედები/ მმ³)				
<200	43 / 55 (78%) / 144	34 / 50 (68%) / 139	45 / 57 (79%) / 163	48 / 62 (77%)
200 to <350	128 (89%) / 212	118 (85%) / 222	143 (88%) / 194	126 / 159 (79%)
350	190 (90%)	199 (90%)	176 (91%)	164 / 198 (83%)
NRTI ხერხემლის				
ABC/3TC	/ 169 145 (86%)	/ 164 142 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	/ 242 216 (89%)	/ 247 209 (85%)	N/A	N/A
სქესი				
მამრობითი	/ 348 308 (89%)	/ 355 305 (86%)	/ 347 307 (88%)	291 / 356 (82%)
მდედრობითი	53 / 63 (84%)	46 / 56 (82%)	57 / 67 (85%)	47 / 63 (75%)
რასა				
თეთრკანიანი	/ 346 306 (88%)	/ 352 301 (86%)	/ 284 255 (90%)	238 / 285 (84%)
აფრო-	55 / 65 (85%)	50 / 59 (85%)	109 / 130	99 / 133 (74%)

ამერიკელი/აფრიკელი			(84%)	
მემკვიდრეობა/სხვ				
ასაკი (წლები)				
<50	/ 370 324 (88%)	/ 365 312 (85%)	/ 361 319 (88%)	302 / 375 (81%)
50	37 / 41 (90%)	39 / 46 (85%)	45 / 53 (85%)	36 / 44 (82%)

* დაკორექტირებული საბაზისო სტრატეგიკაციის ფაქტორებისთვის.

† მოიცავს სუბიექტებს, რომლებმაც შეიცვალეს BR ახალი კლასით ან შეიცვალეს BR არ არის ნებადართული ერთეულ პროტოკოლზე ან ეფექტურობის ნაკლებობის გამო 48 კვირამდე (SPRING-2 –ისთვის მხოლოდ), სუბიექტები, რომლებმაც 48 კვირაზე ადრე შეაჩერეს ეფექტურობის არ ქონის ან დაკარგვის გამო, და სუბიექტები, რომლებიც 48 კვირიანი ფანჯრის 50 ასლი არიან.

‡ მოიცავს სუბიექტებს, რომლებმაც შეწყვიტეს უკუ ჩვენებების ან სიკვდილიანობის გამო ნებისმიერ მომენტში პირველი დღიდან 48 კვირამდე შუალედში და თუ ეს დასრულდა მკურნალობის შედეგად ვირუსოლოგიური მონაცემების არ ქონით 48 კვირის ფანჯარაში.

§ მოიცავს მიზეზებს, როგორცაა თანხმობა გაყვანაზე, შემდგომი კონტროლის დაკარგვა, გადაადგილება, პროტოკოლიდან გადახრა

შენიშვნა: ABC/3TC = აბაკავირი 600მგ, ლამივუდინი 300 მგ კივიქსალ/ეპზიკომის ფიქსირებული დოზის კომბინაცია ფორმით (FDC) EFV/TDF/FTC = ეფავირენცი 600 მგ, ტენოფოვირი 300 მგ, ემტრიციტაბინი 200 მგ არტიპლას ფორმით FDC. N = თითოეული მკურნალობის ჯგუფში სუბიექტების რაოდენობა

PRING-2 კვლევაში 96 კვირის განმავლობაში, დოლუტეგრავირი ჯგუფში (81%) ვირუსოლოგიური ჩახშობა (აივ-1 რნმ <50 ასლი / მლ) არა ჩამოუარდებოდა რალტეგრავირის ჯგუფს(76%). CD4 + T უჯრედების რაოდენობის საშუალო ცვლილება საბაზისო ნიშნულიდან იყო 230 უჯრედი / მმ³ იმ ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ ტივიქეის და რალტეგრავირს 48 კვირაზე და 276 უჯრედი / მმ³ იმ ჯგუფში, რომლებიც იღებდნენ დოლოუტეგრავირს იმ ჯგუფთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ რალტეგრავირს, სადაც ცვლილება იყო 264 უჯრედი / მმ³ 96 კვირისთვის. SINGLE კვლევაში 48 კვირაზე, ვირუსოლოგიური ჩახშობა (აივ-1 რნმ < 50 ასლი / მლ) ტივიქეის + ABC/3TC განშტოება იყო 88%, რომელიც არემატებოდა EFV/TDF/FTC განშტოებას (81%) პირველადი ანალიზიზების მიხედვით (p=0.003). 96-ე კვირაზე ვირუსოლოგიური ჩახშობა შენარჩუნდა, ტივიქეის + ABC/3TC განშტოებაში (80%), რომელიც აღემატებოდა EFV/TDF/FTC განშტოებას (72%), სხვაობა მკურნალობაში იყო 8.0 (2.3, 13.8), p=0.006. საბაზისო ნიშნულიდან დაკორექტირებული საშუალო ცვლილება CD4+ T უჯრედების რაოდენობაში იყო 267 უჯრედი/მმ³ იმ ჯგუფში, რომელიც იღებდა ტივიქეის + ABC/3TC და 208 უჯრედი/მმ³ SINGLE-ის EFV/TDF/FTC განშტოებაში 48 კვირაზე. დაკორექტირებული სხვაობა და 95% CI იყო 58.9 (33.4, 84.4), p<0.001 (განმეორებითი საზომი მოდელის ადაპტირება საბაზისო სტრატეგიკაციის ფაქტორებისთვის: საბაზისო აივ-1 რნმ და საბაზისო CD4+ T უჯრედების რაოდენობა, სხვა ფაქტორებთან ერთად). ეს ანალიზი წინასწარ იყო

განსაზღვრული და მორგებული იყო მრავალსახოვანებაზე. საშუალო დრო ვირუსული ჩახშობისთვის იყო 28 დღე იმ ჯგუფში, რომელიც იღებდა ტივიქის + ABC/3TC და 84 დღე SINGLE -ის EFV/TDF/FTC განშტოებაში 48 კვირაში ($p < 0.0001$). ეს ანალიზი წინასწარ იყო განსაზღვრული და მორგებული იყო მრავალსახოვანებაზე. ღია ეტიკეტების ფაზაში 144 კვირაზე, ვირუსოლოგიური სუპრესია (ჩახშობა) შენარჩუნდა, ის უფრო მაღალი იყო ტივიქი + ABC/3TC განშტოებაში (71%) EFV/TDF/FTC განშტოებასთან შედარებით (63%), განსხვავება მკურნალობაში იყო 8.3 (2.0, 14.6).

ორივე, SPRING-2 და SINGLE კვლევაში ვირუსული სუპრესიის (ჩახშობა) (HIV-1 RNA < 50 ასლი/მლ) მკურნალობის განსხვავებები შედარებითი მასშტაბითაა საბაზისო მონაცემებთან მიმართებაში (გენდერი, რასა, ასაკი).

96 კვირისთვის SINGLE და SPRING-2-ში არ მომხდარა INI-რეზისტენტული მუტაციის ან მკურნალობისას წარმოშობილი რეზისტენტობის იზოლირება თერაპიის ფონზე დოლუტეგრავირის შემცველ განშტოებაში. SPRING-2-ში, ოთხი სუბიექტი რალტეგრავირის განშტოებაში ამოვარდა ძირითადი NRTI მუტაციით და ერთ სუბიექტს განუვითარდა რეზისტენტობა რალტეგრავირზე; SINGLE-ში, ექვსი სუბიექტი EFV/TDF/FTC განშტოებაში ამოვარდა NNRTI რეზისტენტობასთან დაკავშირებული მუტაციის შედეგად და ერთს განუვითარდა ძირითადი NRTI მუტაცია.

FLAMINGO-ში (ING114915), ღია-ეტიკეტების და აქტიურად კონტროლირებად კვლევაში, 484 აივ-1 ინფიცირებული ანტირეტროვირუსულზე არანამკურნალევი ზრდასრული შეირჩა შემთხვევითობის პრინციპით და თითოეულს მიეცა ერთეული დოზა 50 მგ ტივიქი დღიურად ან დარუნავირი/რიტონავირი (DRV/r) 800 მგ/100 მგ დღეში ერთხელ, ორივე დანიშნული ფიქსირებული დოზით დუალური NRTI თერაპიით (ABC/3TC ან TDF/FTC). საბაზისო ნიშნულისთვის, პაციენტის საშუალო ასაკი იყო 34 წელი, 15% იყო ქალი, 28% არ იყო თეთრკანიანი, 10% თანა-ინფიცირებული იყო ჰეპატიტი B და/ან C-ით, და 3% იყო CDC კლასი C; ეს მახასიათებლები მსგავსი იყო სამკურნალო ჯგუფებისთვის. ვირუსოლოგიური სუპრესია (ჩახშობა) (აივ-1 რნმ < 50 ასლი/მლ) ტივიქის ჯგუფში (90%) აღემატებოდა DRV/r ჯგუფის მაჩვენებელს (83%) 48-ე კვირაზე. დაკორექტირებული სხვაობა პროპორციულად და 95% CI იყო 7.1% (0.9, 13.2), $p = 0.025$. 96-ე კვირაზე ვირუსოლოგიური სუპრესია (ჩახშობა) ტივიქის ჯგუფში (80%) არემატებოდა DRV/r ჯგუფის მაჩვენებელს (68%). არ დაფიქსირდა მკურნალობისას წარმოშობილი პირველადი INI, PI ან NRTI რეზისტენტული მუტაცია ტივიქის ან DRV+RTV სამკურნალო ჯგუფების სუბიექტებში.

მდგრადი ვიროლოგიური რეაქცია გამოვლინდა SPRING-1 კვლევაში (ING112276), სადაც პაციენტების 88%, რომელიც იღებდა 50 მგ ტივიქის ($n = 51$) დღეში ერთხელ), ჰქონდა აივ-1 რნმ < 50 ასლი/მლ, პაციენტების 72% შედარებით ეფავირენცის ჯგუფთან ($n = 50$) 96-ე კვირაზე. არ მომხდარა INI-რეზისტენტული მუტაციის ან მკურნალობისას წარმოშობილი რეზისტენტობის იზოლირება თერაპიის ფონზე დღეში ერთხელ 50 მგ ტივიქის მიღებისას 96 კვირის განმავლობაში.

ანტირეტროვირუსულზე ნამკურნალევი (და ინტეგრეზის ინფიბიტორზე არანამკურნალევი) სუბიექტები

საერთაშორისო, მულტიცენტრულ, ორმაგად ბრმა SAILING კვლევაში (ING111762), 719 აივ -1 ინფიცირებული, ART- ის გამოცდილების მქონე ზრდასრული შემთხვევითობის პრინციპით შეირჩა და დაენიშნათ ან 50 მგ ტივიქეი დღეში ერთხელ ან 400 მგ რალტეგრავირი ორჯერ დღეში, კვლევის შერჩეული ფონური სქემით (BR), რომელშიც 2 აგენტი იყო (მათ შორის ერთი სრულად აქტიური აგენტი). საბაზისო ნიშნულისთვის პაციენტის საშუალო ასაკი იყო 43 წელი, 32% იყო ქალი, 50% არ იყო თეთრკანიანი, 16% თანა-ინფიცირებული იყო ჰეპატიტი B ან / და C- თი და 46% იყო CDC კლასი C. ყველა სუბიექტს ჰქონდა მინიმუმ ორი კლასი ART წინააღმდეგობა, და სუბიექტების 49% ჰქონდა მინიმუმ 3-კლასის ART წინააღმდეგობის ფონზე. ყველა სუბიექტს ჰქონდა სულ მცირე ორი კლასის ART რეზისტენტულობა, სუბიექტების 49% ჰქონდა სულ მცირე 3-კლასის ART რეზისტენტულობა საბაზისო ნიშნულზე.

48-ე კვირის შედეგები SAILING-ისთვის (მათ შორის შედეგები ძირითადი საბაზისო კოვარიანტების მიხედვით) ნაჩვენებია ცხრილში 6.

ხრილი 6 ვირუსოლოგიური შედეგები რანდომიზებულ მკურნალობაში SAILING კვლევის მიხედვით 48-ე კვირაზე (პირველადი ალგორითმი)

	ტივიქეი 50 მგ დღეში ერთხელ + BR N=354§	RAL 400 მგ დღეში ორჯერ + BR N=361§
HIV-1 RNA <50 ასლი/მლ	71%	64%
დაკორექტირებული სხვაობა მკურნალობაში‡	7.4% (95% CI:	0.7%, 14.2%)
ვირუსოლოგიური არა-რეაგირება	20%	28%
არ არის ვირუსოლოგიური მონაცემები 48-ე კვირაზე	9%	9%
მიზეზები შეწყვეტილი კვლევა/წამლის კვლევა უკუ რეაქციის ან	3%	4%
სიკვდილის გამო‡ შეწყვეტილი კვლევა/წამლის კვლევა სხვა მიზეზებით‡	5%	4%
არ არის მონაცემები ფანჯარაში მაგრამ კვლევის პროცესშია	2%	1%

აივ-1 რნმ <50 ასლები/მლ საბაზისო

კოვარიანტებით

საბაზისო პლაზმური ვირუსული დატვირთვა (ასლი/მლ)	n / N (%)	n / N (%)
50,000 ასლი/მლ	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50,000 ასლი/მლ	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
საბაზისო CD4+ (უჯრედები/ მმ³)		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 to <200	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 to <350	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (73%)
ფონური რეჟიმი		
ფენოტიპური მგრძობელობის ქულა * <2	70 / 104 (67%)	61 / 94 (65%)
ფენოტიპური მგრძობელობის ქულა * =2	181 / 250 (72%)	169 / 267 (63%)
გენოტიპური მგრძობელობის ქულა * <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
გენოტიპური მგრძობელობის ქულა* =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
DRV/r in BR		
არ გამოიყენება DRV/r	143/214 (67%)	126/209 (60%)
DRV/r გამოიყენება პირველად PI მუტაციებთან ერთად	58/68 (85%)	50/75 (67%)
DRV/r გამოიყენება პირველადი PI მუტაციების გარეშე	50/72 (69%)	54/77 (70%)
სქესი		
მამრობითი	172 / 247 (70%)	156 / 238 (66%)
მდედრობითი	79 / 107 (74%)	74 / 123 (60%)
რასა		
თეთრკანიანი	133 / 178 (75%)	125 / 175 (71%)
აფრო-ამერიკელი/აფრიკელი მემკვიდრეობა/სხვა	118 / 175 (67%)	105 / 185 (57%)
ჩსაკი (წლები)		
<50	196 / 269 (73%)	172 / 277 (62%)
50	55 / 85 (65%)	58 / 84 (69%)
აივ ქვეტიპი		
კლადიციზმი B	173 / 241 (72%)	159 / 246 (65%)
კლადიციზმი C	34 / 55 (62%)	29 / 48 (60%)
სხვა †	43 / 57 (75%)	42 / 67 (63%)

‡ დაკორექტირებული საბაზისო სტრატეგიკაციის ფაქტორებისთვის.

§ 4 სუბიექტი ამოვარდა ეფექტურობის ანალიზიდან კვლევის უბანზე მონაცემთა მთლიანობის გამო

*ფენოტიპური მგრძობელობის ქულა (PSS) და გენოტიპური მგრძობელობის ქულა (GSS) განისაზღვრა BR-ში ARTs-ის ჯამურ ოდენობად, სადაც სუბიექტის ვირუსული იზოლირება უჩვენებდა მგრძობელობას საბაზისო ნიშნულზე ფენოტიპის ან გენოტიპის რეზისტენტულობის ანალიზის საფუძველზე. ფონური რეჟიმი შეზღუდული იყო 2 ART სულ მცირე ერთი სრულიად აქტივირებული აგენტით, თუმცა n=11 PSS 0, n=2 PSS 3.

ქსევა კლადიციზმი მოიცავს: კომპლექსი/ერთობლიობა (43), F1 (32), A1 (18), BF (14), სხვა ყველა <10.

შენიშვნა: BR = ფონური რეჟიმი, RAL = რალტეგრავირი; N = სუბიექტების რაოდენობა თითოეულ სამკურნალო ჯგუფში

SAILING კვლევაში, ვირუსოლოგიური სუპრესია (ჩაშობა) (აივ-1 რნმ <50 ასლი/მლ) ტივიქეის შტოში (71%) სტატისტიკურად მეტი იყო ვიდრე რალტეგრავირის შტოში (64%), 48-ე კვირაზე (p=0.030). ვირუსოლოგიური სუპრესიის (აივ-1 რნმ <50 ასლი/მლ) მკურნალობის სხვაობა შედარებითი მასშტაბის იყო საბაზისო ნიშნულზე გენდერის, რასის და აივ ქვე-ტიპის მიხედვით. საშუალო ცვლილება CD4+ T უჯრედების რაოდენობაში საბაზისო ნიშნულიდან იყო 13 უჯრედი/მმ³ 24-ე კვირაზე და 162 უჯრედი/მმ³ იყო 48-ე კვირაზე იმ ჯგუფში, რომელიც ირებდა ტივიქეის და 106 უჯრედი/მმ³ იყო 24-ე კვირაზე და 153 უჯრედი/მმ³ იყო 48-ე კვირაზე იმ ჯგუფში, რომელიც ირებდა რალტეგრავირს.

სტატისტიკურად უფრო ნაკლები სუბიექტი გაეთიშა თერაპიას მკურნალობისას წარმომოხილი რეზისტენტობის გამო IN გენზე ტივიქეის (4/354, 1%) მიღებისას, ვიდრე რალტეგრავირის მიღებისას (17/361, 5%) (p=0.003).

ინტეგრეიზ ინჰიბიტორისადმი რეზისტენტული სუბიექტები

ფაზაში IIb, საერთაშორისო, მულტიცენტრულ, ღია-ეტეკეტის, ერთეული განშტოების თანმიმდევრული კოჰორტის VIKING საპილოტე კვლევაში (ING112961), სუბიექტების ორი თანამიმდევრობის კოჰორტის დაშვება მოხდა მულტიკლასობრივი რეზისტენტულობით, მათ შორის აივ ინტეგრეიზის ინჰიბიტორისადმი რეზისტენტულობით, რათა გამოკვლულიყო დღეში ერთხელ 50 მგ ტივიქეის ანტივირუსული აქტივობა (n=27) 50 მგ დღეში ორჯერ დოზასტან შედარებით (n=24) 10 დღის შემდგომი ფუნქციური მონოთერაპიის შემდეგ. რეაქცია უფრო მაღალი იყო დღეში ორჯერ დოზირებისას (1.8 ლოგი 10 ცვლილება საბაზისო ნიშნულიდან HIV RNA) ვიდრე დღეში ერთხელ დოზირებისას (1.5 ლოგი 10 ცვლილება საბაზისო ნიშნულიდან, დაკორექტირებული სხვაობით 0.3log10, p=0.017). ორჯერ ყოველდღიური დოზირებით მაღალი საპასუხო რეაქციები გაგრძელდა ტივიქეის დოზის გაგრძელებისა და თერაპიის 48 კვირის განმავლობაში (33% vs 71% <50 გ / მლ, ITT-E TLOVR ანალიზი). (33% vs. 71% <50 c/mL, ITT-E TLOVR analysis). შედარებითი უსაფრთხოების პროფილი დაფიქსირდა დოზებთან მიმართებაში. შესაბამისად, VIKING-3-ში გამოკვლეულ იქნა დღეში ორჯერ 50 მგ ტივიქეის ეფექტი 7 დღის ფუნქციური მონოთერაპიისას, რომელსაც მოჰყვებოდა ოპტიმიზირებული ფონური თერაპია და გრძელდებოდა ტივიქეითი მკურნალობა დღეში ორჯერ.

მულტიცენტრულ, ღია-ეტეკეტის, ერთეული განშტოების VIKING-3 კვლევაში (ING112574), აივ-1 ინფიცირებული, ART-გამოცდილი ზრდასრულები ვირუსოლოგიური უკმარისობით და მიმდინარე და ისტორიული მტკიცებულებებით რალტეგრავირისა და/ან ელვიტეგრავირისადმი რეზისტენტობით იღებდნენ 50 მგ ტივიქეის დღეში ორჯერ მიმდინარე უკმარისობის ფონზე 7 დღის განმავლობაში, მაგრამ ოპტიმიზირებული ფონური ART-ით მე-8 დღიდან. კვლევაში იყო ას ოთხმოცდა სამი სუბიექტი, 133 სკრინინგისას აღმოაჩნდა INI-რეზისტენტობა და 50-ს ჰქონდა მხოლოდ ისტორიული მტკიცებულება რეზისტენტობაზე (და არა სკრინინგისას). საბაზისო ნიშნულზე, პაციენტის საშუალო ასაკი იყო 48 წელი, 23% იყო ქალი, 29% არ იყო ტეთრკანიანი, და 20% ჰქონდა თანა-ინფიცირებული ჰეპატიტი B და/ან C. საშუალო საბაზისო CD4+ იყო 140 უჯრედი/მმ³, წინარე ART-ის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 14 წელი, და 56% იყო CDC კლასი C. სუბიექტებმა გამოავლინეს ART რეზისტენტობის მრავლობითი კლასი საბაზისო ნიშნულზე: 79% ჰქონდა ≥ 2 NRTI, 75% ≥ 1 NNRTI, და 71% ≥ 2 PI ძირითადი მუტაცია; 62% არ ჰქონდათ-R5 ვირუსი. ვირუსოლოგიური შედეგის მქონე (VO) პოპულაციაში გამოირიცხა ის პაციენტები, რომლებმაც შეწყვიტეს თერაპია არა-ეფექტურობის მიზეზების გამო, ასევე იმათაც ვისაც ჰქონდათ ძირითადი გადახრები პროტოკოლიდან (დოლუტეგრავირის არასწორი დოზირება, აკრძალული პრეპარატების თანა-მირება). VO პოპულაცია ITT-E პოპულაციის ქვე-ჯგუფია.

აივ რნმ-ს საბაზისო ნიშნულიდან საშუალო ცვლილება მე-8 დღეზე (პირველადი საბოლოო წერტილი) იყო 1.4ლოგი10 (95% CI -1.3, -1.5log10, p<0.001). რეაქცია დაკავშირებული იყო საბაზისო INI მუტაციის გზასთან, როგორც მე-7 ცხრილშია ნაჩვენები.

ცხრილი 7 ვირუსოლოგიური რეაქცია (პლაზმა აივ -1 რნმ) მე-8 დღეს წარმოებული IN საბაზისო რეზისტენტული მუტაციის ჯგუფი [მე-8 დღის ვირუსოლოგიური შედეგის (VO) პოპულაცია]

წარმოებული IN მუტაციის ჯგუფი	სუბიექტების რაოდენობა (VO პოპულაცია)	საშუალო ცვლილება საბაზისო ნიშნულიდან (SD) მე-8 დღეს	%>1ლოგი 10 შემცირება მე-8 დღეს*
No Q148H/K/R მუტაცია [#]	124	-1.60 (0.52)	92%
Q148 + 1 მეორადი მუტაცია [^]	35	-1.18 (0.52)	71%
Q148 + 2 მეორადი მუტაცია [^]	20	-0.92 (0.81)	45%

[#] მოიცავს პირველად INI რეზისტენტულ მუტაციას N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, ან ისტორიულ მტკიცებულებებს მხოლოდ INI რეზისტენტულობაზე

* მოიცავს სუბიექტებს აივ რნმ <50 ასლი/მლ მე- 8 დღეს

[^] G140A/C/S, E138A/K/T, L74I

მონოთერაპიული ფაზის შემდეგ, სუბიექტებს საშუალება მიეცათ მოხედინათ თავიანთი ფონური რეჟიმის ოპტიმიზაცია შესაძლებლობის მიხედვით.

183 სუბიექტიდან, რომელთაც დაასრულეს 24 კვირიანი კვლევა ან შეწყდა მონაცემთა მოგროვება, 126 (69%) ჰქონდა <50 ასლები/მლ რნმ 24-ე კვირაზე (ITT-E, (პირველადი ალგორითმი). სუბიექტები, რომლებსაც ჰქონდათ ვირუსი Q148-თ დამატებითი Q148-ასოცირებული მეორადი მუტაციებით, აღენიშნებოდათ დაბალი რეაქცია 24-ე კვირაზე. ფონური მთლიანი მგრძნობელობის ქულა (OSS) დაკავშირებული არ იყო 24-ე კვირის რეაქციასთან.

ცხრილი 8 24-ე კვირაზე ვირუსოლოგიური რეაქცია წარმოებული IN საბაზისო რეზისტენტული მუტაციის ჯგუფი და OBR-ს OSS (HIV-1 RNA <50 ც/მლ, პირველადი ალგორითმი), 24-ე კვირა VO პოპულაცია

წარმოებული IN მუტაციის ჯგუფი	OSS=0	OSS=1	OSS=2	OSS>2	სულ
No Q148H/K/R მუტაციები ¹	4/4 (100%)	35/40 (88%)	40/48 (83%)	17/22 (77%)	96/114 (84%)
Q14 + 1 მეორადი მუტაცია ²	2/2 (100%)	8/12(67%)	10/17 (59%)	-	20/31 (65%)
Q14 + ≥2 მეორადი მუტაციები ²	1/2 (50%)	2/11 (18%)	1/3 (33%)	-	4/16 (25%)

N155H, Y143C/H/R, 1T66A, E92Q, G140A/C/S, E138A/K/T, 2L74I ან მხოლოდ INI რეზისტენტობის ისტ. დადასტურება

OSS: მთლიანი მგრძნობელობის ქულა [კომბინირებული გენოტიპური და ფენოტიპური რეზისტენტობა (Monogram Biosciences Net შეფასება)]

48 კვირის განმავლობაში რეაგირების მაჩვენებელი შენარჩუნდა 116/183 (63%) იმ სუბიექტებში, რომლებსაც ჰქონდათ აივ-1 რნმ <50 ასლი / მლ (ITT-E, პირველადი ალგორითმი). რეაგირება ასევე გაგრძელდა 48 კვირას იმ სუბიექტებში, რომლებსაც ჰქონდათ ვირუსი Q148-თი დამატებითი Q148-ასოცირებული მეორადი მუტაციებით. სუბიექტების პროპორცია აივ რნმ- ს მაჩვენებლით <50 ასლი / მლ 48-ე კვირაში იყო 88/113 (78%) N Q148 მუტაციებისთვის, 19/31 (61%) Q148 + 1 და 4/16 (25%) -ისთვის, Q148+≥2 მეორადი მუტაციებისთვის (VO პოპულაცია, პირველადი ალგორითმი). ფონური მთლიანი მგრძნობელობის ქულა (OSS) დაკავშირებული არ იყო 48-ე კვირის რეაქციასთან.

ვირუსოლოგიური სუპრესია (ჩახშობა) (აივ-1 რნმ <50 ასლი/მლ) ფარდობითი იყო საბაზისო მაჩვენებლებთან მიმართებაში (სქესი, რასა და ასაკი). CD4+ T უჯრედის რაოდენობის საშუალო ცვლა საბაზისო ნიშნულიდან VIKING-3-ში დაფიქსირებული მონაცემების საფუძველზე იყო 61 უჯრედი/მმ³ 24-ე კვირაზე და 110 უჯრედი/მმ³ 48-ე კვირაზე.

მულტიცენტრულ, ორმაგად ბრმა, პლაცებო კონტროლირებად VIKING-4 კვლევაში (ING116529), 30 აივ-1 ინფიცირებული, ART- გამოცდილი მოზარდები მიმდინარე ვირუსული უკმარისობით, ინტეგრეიზის ინჰიბიტორის მქონე რეჟიმზე და პირველადი გენოტიპური INI-სადმი რეზისტენტობით სკრინინგის დროს, შეირჩა შემთხვევითობის პრინციპით და იღებდნენ ან 50 მგ დოლუტეგრავირს დღეში ორჯერ ან პლაცებოს 7 დღის განმავლობაში მიმდინარე დარღვევებით ყველა სუბიექტისთვის, რომლებიც იღებდნენ ღია ეტიკეტთან დოლუტეგრავირს და გადიოდნენ ოპტიმიზირებულ ფონურ თერაპიას მე-8 დღიდან. საბაზისო ნიშნულზე პაციენტის საშუალო ასაკი იყო 49 წელი, 20% იყო ქალი, 58% არ იყო თეთრკანიანი და 23% ჰქონდა თანა-ინფიცირებული ჰეპატიტი B და / ან C- ინფექცია. საშუალო საბაზისო CD4 + იყო 160 უჯრედი / მმ³, წინარე ART- ის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 13 წელი, ხოლო 63% იყო CDC კლასი C. სუბიექტებმა უჩვენეს მრავალჯერადი კლასის ART რეზისტენტობა საბაზისო დონეზე: 80% ჰქონდა ≥ 2 NRTI, 73% ≥ 1 NNRTI და 67 ≥ 2 PI ძირითადი მუტაციები; 83% არ ჰქონდა R5 ვირუსი. 30 სუბიექტიდან 16-ს (53%) ჰქონდა Q148 ვირუსი საბაზისო ნიშნულზე. მე-8 დღეს პირველადი საბოლოო წერტილის მკურნალობის შედარებამ უჩვენა, რომ 50 მგ დოლუტეგრავირი დღეში ორჯერ აღემატება პლაცებოს, კორექტირებული საშუალო მკურნალობის განსხვავებით პლაზმური აივ -1-1 რნმ-ში არსებულ ცვლილებაზე მკურნალობის მე-8 დღეს -1.2 ლოგ 10 ასლი / მლ (95 CI -1.5, -0.8 ლოგ10 ასლები / მლ, p <0.001). ამ პლაცებო კონტროლირებადი კვლევის მე-8 დღის პასუხი შეესაბამებოდა VIKING-3- ის მონაცემებს, მათ შორის საბაზისო ინტეგრეიზის რეზისტენტობის კატეგორიებს. 48-ე კვირაზე, 12/30 (40%) სუბიექტს ჰქონდა აივ-1 რნმ <50 ასლი / მლ (ITT-E, პირველადი ალგორითმი).

VIKING-3 და VIKING-4-ის კომბინირებულ ანალიზში (n=186, VO პოპულაცია), სუბიექტების პროპორცია აივ რნმ <50 ასლი/მლ 48-ე კვირაზე, იყო 126/186 (68%). სუბიექტების პროპორცია HIV RNA <50 ასლი/მლ-ზე იყო 96/126 (76%) No Q148 მუტაციებისთვის, 22/41 (54%) Q148+1 და 5/19 (26%) Q148+ ≥ 2 მეორადი მუტაციებისთვის.

ბავშვები

ფაზაში I/II 48 კვირის მულტიცენტრული, ღია-ეტიკირების კვლევაში (P1093/ING112578), შეფასდა ტივიქეის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრები, უსაფრთხოება, ტოლერანტობა და ეფექტურობა კომბინაციურ რეჟიმში აივ-1 ინფიცირებულ ახალშობილებში, ბავშვებსა და მოზარდებში.

48-ე კვირაზე, 23-დან 14 (61%) ბავშვი და მოზარდი (ამათგან 12 18 წელზე ნაკლები ასაკით) დამუშავდა ტივიქეითი დღეში ერთხელ (35 მგ n=4, 50 მგ n=19) პლიუს OBR და მიღწეულ იქნა ვირუსულ დატვირთვა 50 ასლი/მლ-ზე ნაკლები მაჩვენებლით.

24-ე კვირაზე, 23-დან 14 (61%) ბავშვი (ამათგან 6 12 წელზე ნაკლები ასაკით) დამუშავდა ტივიქეითი (70 მგ, როგორც 35 მგ დღეში ორჯერ, n=1; 50 დღეში ერთხელ, n=5; 35 მგ დღეში ერთხელ, n=6; 25 მგ დღეში ერთხელ, n= 8; და 20 მგ დღეში ერთხელ, n=3) პლიუს OBR, და მიღწეულ იქნა ვირუსულ დატვირთვა 50 ასლი/მლ-ზე ნაკლები მაჩვენებლით. **ცხრილი 9 6**

წლის და ზევით სუბიექტების მკურნალობის ვირუსული და იმუნოლოგიური აქტივობა
P1093-ში

	ტივიქეი ~1 მგ/კგ დღეში ერთხელ	
	კოჰორტი I (12-დან 18 წლამდე) კვირა 48 (n=23)	კოჰორტი IIa (6 -დან <12 წლები) კვირა 24 (n=23)
აივ-1 რნმ <50 ასლი/მლ, n (%)	14 (61%)	14 (61%)
აივ-1 რნმ <400 ასლი/მლ, n (%)	17 (74%)	19 (83%)
ვირუსული რეაქციის არარსებობა	6	3
CD4+ უჯრედის რაოდენობა საბაზისოდან საშუალო ცვლილება, უჯრედი/მმ ³	84 ^a	209 ^b
საშუალო პროცენტული ცვლილება საბაზისო ხაზიდან	5% ^a	8% ^b

^a 22 სუბიექტმა წვლილი შეიტანა 48-ე კვირას CD4+ უჯრედების რაოდენობის მონაცემებში

^b 21 სუბიექტმა წვლილი შეიტანა 24-ე კვირას CD4+ უჯრედების რაოდენობის მონაცემებში

პრე-კლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები

კარცინოგენეზი / მუტაგენეზი

დოლუტეგრავირი არ იყო მუტაგენური ან კლასტოგენური in vitro მოხმარების ანალიზებში ბაქტერიასა და კულტურული ძუძუმწოვრების უჯრედებში, ასევე in vivo მოხმარებისას მდრღნელების მიკრონუკლეარულ ანალიზებში. დოლუტეგრავირი არ იყო კანცეროგენური გრძელვადიანი კვლევების დროს თაგვსა და ვირთხაში.

რეპროდუქციული ტოქსიკოლოგია

ნაყოფიერება

დოლუტეგრავირი არ ახდენს ზეგავლენას ქალებში ან მამაკაცებში ნაყოფიერებაზე 1000 მგ / კგ / დღეში დოზირებამდე, ეს არის ყველაზე მაღალი გამოკვლეული დოზა (33-ჯერ მეტი, ვიდრე 50 მგ ადამიანის კლინიკური ექსპოზიცია AUC- საფუძველზე).

ორსულობა

ფეხმძიმე ვირთხებში პერორალური მიღებისას დოლატეგრავირის დოზაზე 1000 მგ / კგ დღეში 6 დან 17 დღის განმავლობაში არ აღინიშნება დედათა ტოქსიკურობის, ტოქსიკურობის განვითარების ან ტერატოგენურობა (37.9 ჯერ მეტი ვიდრე 50 მგ ადამიანის კლინიკური ექსპოზიცია AUC- საფუძველზე).

ფეხმძიმე კურდღლებში პერორალური მიღებისას დოლატეგრავირის დოზაზე 1000 მგ / კგ-მდე დღეში 6-დან 18 დღემდე პერიოდში გესტაციას არ გამოუწვევია განვითარების ტოქსიკურობა ან ტერატოგენურობა (0.56-ჯერ მეტი, ვიდრე 50 მგ ადამიანის კლინიკური ექსპოზიცია AUC- საფუძველზე). 1000 მგ / კგ-ზე (0.5 მგ ვიდრე 50 მგ

ადამიანის კლინიკური ექსპოზიცია AUC- საფუძველზე) კურდღლებში გამოვლენილია დედათა ტოქსიკურობა (საკვების შემცირებული მოხმარება, სუნი/უარი ფეკალიებსა და შარდვაზე, შემცირებული სხეულის მასის მატება).

ცხოველთა ტოქსიკოლოგია და / ან ფარმაკოლოგია

დოლუტეგრავირის მაღალი დოზებით ხანგრძლივი ყოველდღიური მკურნალობის ეფექტი შეფასდა განმეორებითი პერორალური დოზის ტოქსიკურობის კვლევაში ვირთხებსა და (26 კვირიანი) და მაიმუნებში (38 კვირამდე). დოლუტეგრავირის ძირითადი გავლენა იყო ვირთხებსა და მაიმუნებში კუჭ-ნაწლავის მოშლილობა ან გაღიზიანება, რომლებიც წარმოადგენენ სისტემურ გამოვლინებებს დაახლოებით 32 და 1.2-ჯერ 50 მგ-ს ადამიანის კლინიკური ექსპოზიციასთან მიმართებაში AUC- ის საფუძველზე. იმის გამო, რომ კუჭ-ნაწლავის (GI) მოშლილობა ადგილობრივი მედიკამენტების მიღების შედეგობრივია, მგ / კგ ან მგ / მ² მეტრული საზომი ამ ტოქსიკურობის უსაფრთხოების შესაფერისი დეტერმინანტია. GI მოშლილობა მაიმუნებში მოხდა ადამიანის მგ / კგ ეკვივალენტური დოზის 30-ჯერ გაზრდით (50 კგ ადამიანის მიხედვით) და ადამიანის მგ / მ² ეკვივალენტური დოზის 11-ჯერ გაზრდით დღიური კლინიკური 50 მგ დოზირებისას.

ფარმაცევტული დეტალები

შემავსებლების ჩამონათვალი

აბის ცენტრალური მასა:

D-მანიტოლი

მიკროკრისტალური ცელულოზა

პოვიდონი K29/32

ნატრიუმის სახამებელის გლიკოლატი

ნატრიუმის სტარილი ფუმარატი

აბის გარსი:

პოლივინილის ალკოჰოლური ნაწილი ჰიდროლიზირებული

ტიტანის დიოქსიდი

მაკროგოლი/PEG

ტალკი

რკინის ოქსიდი ყვითელი (25 მგ და 50 მგ აბებისთვის)

შეუთავსებლობა

შეუთავსებლობა გამოვლენილი არ არის.

შენახვის ვადა

შენახვის ვადა მითითებულია შეფუთვაზე. .

სპეციალური სიფრთხილის ზომები შენახვისას

10 მგ– არ შეინახოთ 30°C-ზე მაღალ ტემპერატურაზე. შეინახეთ

თავდაპირველი შეფუთვით იმისათვის, რომ დაიცვათ ნესტისგან. შეინახეთ

ბოთლი მჭიდროდ თავდაიხურული. არ ამოიღოთ დესციკანტი.

25 მგ და 50 მგ - არ შეინახოთ 30°C-ზე მაღალ ტემპერატურაზე.

კონტეინერის ბუნება და შინაარსი გლასქ

ტივიქის აბები მოწოდებულია HDPE (მაღალი სიმკვრივის პოლიეთილენის) ბოთლით. 10 მგ ტაბლეტი შეიცავს დეციკანტს (ნესტის შემწვს).

ინსტრუქცია გამოყენებასა და მოპყრობა

ამ პროდუქტის გამოყენებასა და მოპყრობაზე არ არის სპეციალური მოთხოვნები.

ყველა ფორმა არ არის ხელმისაწვდომი ყველა ქვეყანაში..

გაცემის წესი

ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით

ვერსიის ნომერი: **GDS07/IP107**

გამოცემის თარიღი: **12 ნოემბერი, 2015**

TIVICAY, KIVEXA და EPZICOM არის ViiV ჯანდაცვის ჯგუფის კომპანიების სავაჭრო ნიშნები