


БЕКТЕМ
 Кыргыз Республикасынын
 Саламаттык сактоо министрлигинин
 алдындагы Дары каражаттары жана
 медициналык буюмдар департаментинин
 директорунун орун басары
 Бекбоев К.Т. 
 «29» май 2022-ж.



**ДАРЫ КАРАЖАТЫН МЕДИЦИНАДА КОЛДОНУУ БОЮНЧА
 НУСКАМА**

ТИВИКАЙ® / TIVICAY®

Дарынын соодадагы аталышы: Тивикай® / Tivicay®.
 Эл аралык патенттелбеген аталышы: долутегравир / dolutegravir.
 Дарынын түрү: жука чел кабык менен капталган таблеткалар.

КУРАМЫ

1 таблетка төмөнкүлөрдү камтыйт:

Курам бөлүктөрүнүн аталышы	Өлчөмү, мг
Таблетканын ядросу	
<i>Таасир берүүчү зат</i>	
Натрий долутегравири (эркин кислота түрүндөгү долутегравирге эсептегенде)	52,6 (50,0)
<i>Көмөкчү заттар</i>	
Маннитол	q.s. (145,4 чейин)
Микрокристаллдык целлюлоза	60,0
Повидон К29/32	15,0
Натрия карбоксиметилкрахмалы	21,0
Натрий стеарилфумараты	6,0
<i>Таблетканын ядросунун көлөмү</i>	300,0
Жука чел кабыгы	
Сары опадрай® II 85F92461	9,0
Кабыгы менен таблетканын көлөмү	309,0

Жука чел кабыктын курамы:

Опадрай® II 85F92461	Курам бөлүктөрүнүн аталышы	Саны, % м/м
Сары	Поливинил спирти, бир аз гидролизденген	40,00
	Титан диоксиди	23,45

	Макрогол / Полиэтиленгликоль	20,20
	Гальк	14,80
	Сары темир оксиди	1,55

СҮРӨТТӨМӨСҮ

Сары түстөгү, бир тарабында оюлган «SV 572» деген жазуусу бар жана экинчи тарабында «50» деген жазуусу бар, эки тарабы дөмпөйгөн тегерек таблеткалар.

ФАРМАДАРЫЛЫК ТОБУ

Вируска каршы (АИВ) каражат.

АТХ коду: J05AX12.

ФАРМАКОЛОГИЯЛЫК КАСИЕТИ

Фармакодинамика

Таасир берүү механизми

Долутегравир интегразанын активдүү жери менен биригет жана АИВ репликациясынын циклине керек болгон ретровирустук дезоксирибонуклеин кислотасынын (ДНК) интеграциясы учурунда чынжырларды алып жүрүү баскычын бөгөттөө менен АИВ интегразасын ингибирлейт. АИВ-1 тазаланган интегразасын колдонуу менен ДНКнын алдын-ала иштелип чыккан субстраты менен чынжырларды алып жүрүүнүн биохимиялык анализин жүргүзүүдө 2,7 нМ жана 12,6 нМ түзгөн IC50 (репликацияны 50 % га ингибирлөөчү концентрация) маанилери алынган. *In vitro* долутегравир жапайы типтеги ДНК-интеграза комплексинин активдүү борборунан акырын диссипириленет (t_{1/2} 71 саат).

Фармакодинамиканык таасирлери

Долутегравир (ING111521) менен жекече дарылоону алган АИВ-1 жуктурган бейтаптардагы оптималдуу дозаны аныктоо үчүн жүргүзүлгөн рандомизирленген изилдөөлөрдө тез жана дозага көз каранды болгон вируска каршы таасир байкалган, АИВ-1 РНКнын 2 мг үчүн 1,5, 2,0 жана 2,5 log₁₀ түзүүчү, 10 мг жана 50 мг долутегравирди суткасына 1 жолу кабыл алганда баштапкы деңгээлине салыштырганда 11 күнгө орточо төмөндөгөн. Бул вируска каршы жооп 50 мг долутегравирдин акыркы дозасын кабыл алган бейтаптардын тобунда 3-4 күндүн ичинде кармалган.

Клеткалык культурадагы вируска каршы активдүүлүк

BaL АИВ-1 штаммы менен инфекцияланган же NL432 АИВ-1 штаммы менен инфекцияланган перифериялык кандын мононуклеардык клеткаларынан IC50 0,51 нМ жана 0,53 нМ алынган. ПИВ АИВ-1 штаммы менен инфекцияланган жана долутегравир менен инкубирленген МТ-4 клеткаларында 4 же 5 күндүн ичинде IC50 0,71 жана 2,1 нМ алынган.

В субтибиндеги айрымаланган 13 клиникалык изоляттардан алынган интегразаны кодирлөөнү колдонуу менен жүргөн вирустуу интегразанын сезимталдуулугунун анализинде IC50 0,52 нМ менен лабораториялык штаммдарга карата болгон таасирге окшош долутегравир вируска каршы таасирди көрсөткөн. АИВ-1 24 клиникалык изоляттарынан турган [М тобу (А, В, С, D, E, F жана G субтиптери) жана O тобу] МКПК панелинин анализинде, ошондой эле IC50 орточо геометрикалык АИВ-2 3 клиникалык изоляттары 0,20 нМ түзгөн, АИВ-1 үчүн IC50 мааниси 0,02 ден 2,14 нМ га

чейин вариацияланган, ал учурда АИВ-2 изоляттары үчүн орточо геометрикалык IC50 0,18 нМ түзгөн, ал эми IC50 мааниси 0,09 дан 0,61 нМ га чейин вариацияланган.

Башка вируска каршы каражаттар менен болгон вируска каршы активдүүлүк

АИВге карата типтүү вируска каршы активдүүлүгү бар бир дагы дары каражаты долутегравирге карата антагонизмди көрсөткөн эмес (*in vitro* баалоо ставудин, абакавир, эфавиренз, невирапин, лопинавир, ампренавир, энфувиртид, маравирик, адефовир жана ралтегравир менен болгон аралашмада жүргүзүлгөн, шахматтык тартипте тандалган). Андан тышкары, АИВге карата типтүү активдүүлүгү жок вируска каршы каражаттар (рибавирин) долутегравирдин активдүүлүгүнө карата олуттуу деле таасир көрсөткөн эмес.

Адамдын канынын сары суусуна кан сары суусунун жана белоктордун тийгизген таасири

In vitro изилдөөлөрү IC50 долутегравирдин 75-жолку өзгөрүүсүн аныктаган, адамдын кан сары суусунда 100 % болгондо (экстраполяция методу менен), белоктордун (РА-IC90) биригүүсүн эске алуу менен түздөлгөн IC90 МКПКда 64 нг/мл түзгөн. Долутегравирдин эң төмөн концентрациясы 50 мг бир жолку дозаны кабыл алгандан кийин интеграза ингибиторлорун (ИНИ) мурда кабыл албаган бейтаптарда 1,20 мкг/мл түзгөн, аныкталган РА-IC90дон 19 эсе жогору болгон.

***In vitro* туруктуулугу**

АИВ-1 жапайы типтин изоляттары: ППВ штаммынын 112 күндүк пассажында долутегравирге жогорку туруктуулугу менен вирустар пайда болгон эмес, эң жогорку 4,1 жолку өзгөрүү интеграза генинин консервацияланган позицияларында S153Y жана S153F алмаштыруу менен туруктуу вирустардын тобунун пассаждарынан алынгандарда байкалган. АИВ-1 жапайы типтеги NL432 штаммынын пассажи долутегравир бар болгондо E92Q алмаштыруу селекциясына алып келген (КИ = 3,1 менен кайра себилүүчү вирустун тобу) жана G193E (КИ = 3,2 менен кайра себилүүчү вирустун тобу) 56 күнгө алып келген. Вирустун жапайы типтеги В, С жана А/Г субтиптеринин кошумча пассажи долутегравир бар болгондо R263K, G118R жана S153T селекциясына алып келген.

Туруктуу штаммдарга карата болгон вируска каршы активдүүлүк: кайра калыбына келүүчү транскриптазанын ингибиторлоруна (КТИ) жана протеаза ингибиторлоруна (ПИ) туруктуу болгон штаммдар: долутегравир 2 нуклеозиддик эмес (НЭ)-КТИ-туруктуу, жапайы штаммга караганда 3 нуклеозиддик (Н)-КТИ-туруктуу жана АИВ-1 мутанттык клондоруна туруктуу болгон 2 ПИге (бирөө 3 жолку жана бирөө 6 жолку резистенттүүлүгү менен) каршы бирдей активдүүлүктү көрсөткөн.

ИНИге туруктуу болгон АИВ-1 штаммдары: ИНИге туруктуу болгон (28 бир алмашуу менен жана 32 эки же андан ашык алмашуу менен) АИВ-1 60 мутанттык изоляттары мутагенездин багытталган сайты аркылуу NL432 жапайы типтеги вирустан алынган. Долутегравир КИ < 5 менен АИВге каршы вируска каршы активдүүлүктү көрсөткөн, бир алмашуу менен болгон ИНИге туруктуу болгон 28 мутанттык вирустун ичинен 27не карата, ошондой эле T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R жана N155H, ал учурда КИ < 5 менен 17/28 жана 11/21 тестиленүүчү мутанттык вирустарга карата ралтегравирге жана элвитегравирге болгон активдүүлүк пайда болгон. Андан тышкары, эки же андан ашык алмашуусу бар ИНИге туруктуу болгон 32 мутанттык вирустун ичинен 23чү долутегравир үчүн КИ < 5 көрсөткөн, ралтегравир үчүн болгон 32нин ичинен төртү КИ < 5 менен салыштырганда жана элвитегравир үчүн болгон 25 тестиленүүчү вирустун экөөсү үчүн КИ < 5 менен салыштырганда.

Иниге туруктуу болгон АИВ-2 штамдары: вирустар АИВ-2 менен инфекцияланган бейтаптарда АИВ-2 изоляттарынын мутагенезинин багытталган сайты аркылуу алынган, алар ралтегравирди кабыл алышкан жана аларда дарылоонун вирусологиялык таасирсиздиги байкалган. мутацияларды аналогдуу тандоодо байкалган АИВ-2деги КИ АИВ-1деги КИ менен окшош болгон. Долутегравир КИ АИВ-2 4 вирусунан каршы <5 түзгөн (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G жана E92Q/T97A/N155H/S163D); E92Q/N155H үчүн долутегравир КИ 8,5 түзгөн, ал эми G140S/Q148R үчүн долутегравир КИси 17 түзгөн. Долутегравир, ралтегравир жана элвитегравир АИВ-2ге каршы бирдей активдүүлүктү көрсөткөн, S163D менен мутацияга багытталган сайты менен, жапайы типке карата болгон сыяктуу эле, ал эми АИВ-2 башка мутанттык вирустары үчүн ралтегравирдин КИ диапозону 6,4–420 түзгөн, ал эми элвитегравирдин КИ диапозону 22–640 түзгөн.

Ралтегравир менен дарылоодо вирусологиялык таасирсиздик болгон бейтаптардагы клиникалык изоляттар: ралтегравирге генотиптик жана фенотиптик туруктуулугу менен 30 клиникалык изоляттарынын (КИ > 81 медианасы) долутегравирге болгон сезимталдуулугун Monogram Biosciences PhenoSense жардамы менен болгон анализ менен изилдешкен (КИ 1,5 медианасы). G140S + Q148H позицияларындагы алмашуулар менен болгон изоляттар үчүн долутегравирдин КИ медианасы 3,75; G140S + Q148R — 13,3; T97A + Y143R — 1,05 и N155H — 1,37 түзгөн.

Ралтегравирди кабыл алган бейтаптардан алынган ралтегравирге туруктуу болгон 705 изолятын Monogram Biosciences PhenoSense жардамы менен болгон анализ аркылуу долутегравирге болгон сезимталдуулукту анализдеп чыгышкан. Долутегравир 705 клиникалык изоляттардын ичинен 93,9 % на карата КИ < 10 көрсөткөн, мында Иниге резистенттүү болгон Q148 + 1 алмашуусу менен 184 изоляттын ичинен 16да (9 %) жана Иниге резистенттүү болгон Q148 + ≥ 2 алмашуусу менен 92 клиникалык изоляттын ичинен 25де (27 %) 10 жолку өзгөрүү байкалган.

***In vivo* туруктуулугу: ИНИ кабыл албаган бейтаптар**

ИНИ резистенттүүлүгүнө карата же кайра калыбына келүүчү транскриптазанын нуклеозиддик ингибиторлоруна болгон туруктуулугун дарылоо менен байланышкан мутация байкалган эмес, 50 мг долутегравирди суткасына 1 жолу кабыл алган мурда дарыланбаган бейтаптардын негизинде (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE и FLAMINGO изилдөөлөрү). SAILING изилдөөлөрүндө долутегравирди кабыл алган жана интегразаны алмаштыруу менен дарылоого байланышкан мурда ИНИ кабыл албаган бейтаптарда (долутегравир тобундагы $n = 354$) долутегравирди кабыл алган вирусологиялык таасирсиздиги бар 17 бейтаптын ичинен 4 бейтапта 48 аптада байкалган. 4 бейтаптын экөөсүнөн максималдуу КИ 1,93 менен интеграза генинде R263K уникалдуу алмашуу байкалган, бир бейтапта максималдуу FC 0,92 менен V151V/I интегразасынын полиморфдук алмашуусу байкалган жана бир бейтапта башында эле интегразанын мутациясы бар болгон, демек ал мурда ИНИ кабыл алган жана Иниге туруктуу болгон вирусту жуктуруп алган.

***In vivo* туруктуулугу: Иниге туруктуу болгон бейтаптар**

VIKING-3 изилдөөлөрүндө (кошумча оптимизацияланган базалык дарылоо) Иниге туруктуулугу бар бейтаптарда долутегравирди изилдешкен. 24 аптага чейин 183 бейтаптын ичинен 36 бейтапта протокол менен аныкталган вирусологиялык таасирсиздик көрсөтүлгөн (PDVF). Алардын ичинен анализ үчүн 32 бейтапта PDVF-туруктуулугу боюнча окшош маалыматтар бар болгон жана 17/32

бейтапта (53 %) дарылоо менен байланышкан мутация байкалган. Дарылоо менен байланышкан кийинки мутациялар байкалган: 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) жана E157E/Q (n = 1). Дарылоо менен байланышкан мутациялык вирусу бар 17 бейтаптын ичинен 14 бейтапта анамнезде Q148 мутациясы бар болгон. Башка 5 бейтапта 24 жана 48 аптанын ортосундагы аралыкта PDVF байкалган жана 5 бейтаптын экөөсүндө дарылоо учурунда пайда болгон мутация бар болгон. Дарылоо учурунда пайда болгон мутациялар L74I (n = 1), N155H (n = 2) болгон.

VIKING-4 изилдөөлөрүндө скрининг учурунда пайда болгон (кошумча оптимизацияланган базалык дарылоо) ИнИге биринчи генотиптик туруктуулугу бар 30 бейтапта долутегравирди изилдешкен. Дарылоо учурунда пайда болгон мутациялар VIKING-3 изилдөөлөрүндө байкалган мутацияларга дал келген.

Электркардиограмма көрсөткүчтөрүнө тийгизген таасири (ЭКГ)

Рандомизирленген кайчылаш плацебо-көзөмөлдөнүүчү клиникалык изилдөөдө 42 дени сак ыктыярчы плацебонун бир жолку дозасын, 250 мг долутегравирдин суспензиясын (таасири тең салмак абалдагы суткасына бир жолку 50 мг дозанын таасиринен болжол менен 3 эсе жогору болот) жана моксифлоксацинди (400 мг, активдүү көзөмөл) күтүүсүз тартипте кабыл алышкан. Препаратты кабыл алгандан кийин 24 сааттын ичинде долутегравир корригирленген интервалдын (QTc) узаруусун пайда кылган эмес. ЭКГнын баштапкы көрсөткүчтөрү боюнча түздөп чыккандан кийин жана плацебону кабыл алгандан кийин Фредерик (QTcF) формуласы боюнча түздөөгө негизделген максималдуу QTc орточо өзгөрүүсү 1,99 мсек түзгөн (бир тараптуу үстүнкү чектин 95 % ишенимдүү интервалы — 4,53 мсек).

Бөйрөк функциясына болгон таасири

Долутегравирдин кан сары суусундагы креатинин клиренске, йогексол менен болгон байкоодогу жана парааминогиппурат менен болгон байкоодогу түйдөк чыпкалоонун ылдамдыгына (КФЫ) тийгизген таасири ачык рандомизирленген плацебо-көзөмөлдөнүүчү изилдөөдө үч топто 37 дени сак ыктыярчынын катышуусунда бааланган, алар 50 мг долутегравирди суткасына 1 жолу кабыл алган (n = 12), 50 мг – суткасына 2 жолу (n = 13) же плацебо суткасына 1 жолу (n = 12) 14 күндүн ичинде. Дарылоонун биринчи аптасында долутегравирди колдонууда креатинин клиренстин төмөндөгөндүгү белгиленген, клиникалык изилдөөлөрдө байкалган төмөндөөгө окшош. Эки дозаны тең колдонгондо долутегравир КФЫга же ЭППга олуттуу деле таасирин тийгизген эмес. Бул маалыматтарды *in vitro* изилдөөлөрү аныктайт, алар клиникалык изилдөөлөрдө байкалган креатинин деңгээлинин бир аз жогорулоосу проксималдык бөйрөк каналдарындагы органикалык катиондорду 2 (ОСТ2) алып жүргөн патологиялык эмес ингибирлөө тарабынан пайда болгон, креатининдин каналдык секрециясын аныктайт.

Фармакокинетикасы

Долутегравирдин фармакокинетикасы дени сак ыктыярчыларда жана АИВ-инфекцияланган бейтаптарда бирдей. Долутегравирдин фармакокинетикасынын вариабелдүүлүгү төмөндөн орточого чейин болгон. Дени сак ыктыярчылардын катышуусунда болгон Фаза I изилдөөлөрүндө катышуучулардын арасында вариация коэффициенти (ВК) «концентрация–убакыт» (AUC) фармакокинетикалык кыйшаюу астындагы жана максималдуу концентрация (C_{max}) ~ 20 дан 40 % га чейин вариацияланган, ал эми дозалардын интервалынын аягындагы

концентрация (Ct) — 30 дан 65 % га чейин вариацияланган. Катышуучулардын ортосундагы долутегравирдин фармакокинетикасынын вариабелдүүлүгү дени сак ыктыярчыларга караганда АИВ-инфекцияланган бейтаптарда жогору болгон. Фармакокинетика көрсөткүчтөрүнүн жеке вариабелдүүлүгү индивидуумдардын ортосундагы вариабелдүүлүктөн төмөн болгон.

Сиңирүү

Долутегравир ичип кабыл алгандан кийин тез сиңет, таблетка түрүндөгү дозаны кабыл алгандан кийин максималдуу концентрацияга (Tmax) жеткенге чейинки медиана убактысы 2-3 саатты түзгөн. Долутегравирдин фармакокинетикасынын линейлүүлүгү дозадан жана дарылык формадан көз каранды. Таблетка түрүндөгү долутегравирди ичип кабыл алгандан кийин түз эмес фармакокинетиканы көрсөткөн, плазмалык экспозициянын 2мг дан 100мг га чейин дозага көз каранды жогорулоосуна салыштырганда, бирок долутегравирдин экспозициясынын жогорулоосу 25 мг дан 50 мг га чейинки дозага барабар.

Долутегравирди тамак-ашты кабыл алууга карабастан колдонууга болот. Тамак-аш деңгээлди жогорулатат жана долутегравирдин сиңүү ылдамдыгын төмөндөтөт. Долутегравирдин биожеткиликтүүлүгү тамактын курамынан көз каранды: төмөн, орточо жана жогорку курамдагы майды камтыган тамакты коабыл алууда долутегравирдин AUC(0-∞) 33 %, 41 % жана 66 % жогорулаган, Cmax 46 %, 52 % жана 67 % жогорулаган, Tmax 3, 4 жана 5 саатка чейин созулган, ачкарын кабыл алгандагы 2 саат менен салыштырганда. Бул жогорулоолор клиникалык мааниге ээ эмес.

Долутегравирдин абсолюттук биожеткиликтүүлүгү аныкталган эмес.

Бөлүштүрүү

In vitro дон алынган маалыматтарга ылайык долутегравир олуттуу деңгээлде (болжол менен 99,3 %га) кан плазмасынын белоктору менен кошулат. Бөлүштүрүү көлөмү (суспензия түрүндө ичип кабыл алгандан кийин, Vd/F) болжол менен 12,5 л түзөт. Долутегравирдин кан плазмасынын белоктору менен кошулуусу концентрациядан көз каранды болгон эмес. Кандагы жана плазмадагы радиоактивдүү белгиленген препаратынын жалпы концентрациясынын өз ара байланышы 0,441–0,535 түзгөн, радиоактивдүү белгиленген препаратынын кандын клеткалык компоненти менен болгон эң төмөн байланышын көрсөтөт. Кан плазмасындагы долутегравирдин эркин фракциясы дени сак ыктыярчыларда болжол менен 0,2–1,1 % түзөт, орточо деңгээлдеги боор алсыздыгы бар бейтаптарда болжол менен 0,4–0,5 % түзөт, оор деңгээлдеги бөйрөк алсыздыгы бар бейтаптарда 0,8–1,0 % түзөт жана АИВ-1 менен инфекцияланган бейтаптарда 0,5 % түзөт.

Долутегравир цереброспиналдык суюктукка кирет (ЦСС). Долутегравирди жана абакавир / ламивудинди кабыл алган мурда дарыланбаган 12 бейтапта 16 аптанын ичинде ЦССдагы долутегравирдин орточо концентрациясы 2-аптада 15,4 нг/мл түзгөн жана 16-аптада 12,6 нг/мл түзгөн, 3,7 ден 23,2 нг/мл га чейинки диапазон менен (плазмадагы бирикпеген концентрация менен дал келет). ЦССдагы долутегравирдин концентрациясынын өз ара байланышы кан плазмасындагы концентрацияда 0,11 ден 2,04 % га чейин вариацияланган. ЦССдагы долутегравирдин концентрациясы IC50 ашкан, ЦССдагы РНК АИВ-1 концентрациясынын медианалык төмөндөөсүн аныктайт. Эки апталык дарылоодон кийинки 2,2 log го болгон баштапкы концентрацияга салыштырганда жана 16 апталык дарылоодон кийинки 3,4 log го салыштырганда («Фармакодинамика»

бөлүмүн карайбыз).

Долутегравир эркек жана аялдын жыныстык жолдорунда байкалат. Цервико-вагиналдык суюктуктагы, цервикалдык вагиналдык ткандардагы AUC 6–10 % түзгөн, кан плазмасындагы тең салмак абалга окшош. Урук суюктугундагы AUC 7 % түзгөн, ал эми түз ичеги ткандарында – 17 % түзгөн, кан плазмасындагы тең салмак концентрацияга окшош.

Метаболизм

Долутегравир негизинен уридиндифосфат-глюкоронозилтрансфераза УДФ-ГТ1А1 менен метаболизмге учурайт, СYP3A изоферментинин бир аз компоненти менен (адамдарда салмак балансын изилдөөдө жалпы кабыл алынган дозанын 9,7 %). Долутегравир кан плазмасындагы негизги циркуляциялануучу биригүү болуп саналат, бир аз бөлүгү бөйрөктөр аркылуу өзгөрүлбөгөн түрдө бөлүнүп чыгат (дозанын < 1 %). Ичип кабыл алынган жалпы дозанын 53 % өзгөрүлбөгөн түрдө ичеги аркылуу бөлүнүп чыгат. Бул дары каражатынын толук эмес сиңүүсү менен аныкталаары белгисиз же андан ары ичегинин жылчыгында окшош биригүүлөрдү пайда кылууга чейин жок болуп кетүүчү глюкурониддик конъюгаттын өтү менен бөлүнүп чыгуусу менен аныкталаары белгисиз. Ичип кабыл алынган жалпы дозанын 31 % бөйрөктөр аркылуу глюкуронид долутегравирдин эфири түрүндө бөлүнүп чыгат (жалпы дозанын 18,9 %), N-деалкирленген метаболит түрүндө (жалпы дозанын 3,6 %) жана метаболит түрүндө, бензил углеродду кычкылдандыруу жолу аркылуу пайда болгон (жалпы дозанын 3,0 %).

Бөлүн чыгаруу

Долутегравирдин жарым-жартылай бөлүнүп чыгуусунун акыркы мезгили 14 саатты түзөт, ал эми көрүнүүчү клиренс (CL/F) – 0,56 л/саатты түзөт.

Бейтаптардын өзгөчө тобу

Балдар

АИВ-1 менен инфекцияланган 23 баланы жана 12 жаштан 18 жашка чейинки өспүрүм менен жүргүзүлгөн педиатриялык изилдөөдө, мурда антиретровирустук дарылоону алган 10 балада долутегравирдин фармакокинетикасы 50 мг долутегравирдин суткалык дозасын кабыл алган балдар жана өспүрүмдөрдө 50 мг долутегравирди суткасына бир жолу кабыл алган чоңдордогу экспозицияга окшош эле болгон.

Балдардагы фармакокинетикалык параметрлер (n=10)

Жаш курагы / дене салмагы	Долутегравирдин дозасы	Долутегравирдин фармакокинетикалык параметрлеринин баасы орточо геометрикалык (КВ%)		
		AUC(0-24) мкг·саат/мл	C _{max} мкг/мл	C ₂₄ мкг/мл
12 ден < 18 жашка чейин, 3 40 кг ^a	50 мг суткасына бир жолу ^a	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

^a 37 кг дене салмагындагы бир бейтап суткасына 1 жолу 35 мг долутегравирди кабыл алган.

Улгайып калган курактагы бейтаптар

АИВ-1 менен инфекцияланган чоңдордон алынган популяциялык фармакокинетикалык анализ долутегравирдин экспозициясынын жаш куракка болгон клиникалык олуттуу таасиринин жоктугун көрсөткөн.

65 жаштан жогорку курактагы бейтаптарда долутегравирдин фармакокинетикасынын маалыматтары чектелүү.

Бөйрөк функциясы бузулган бейтаптар

Өзгөрүлбөгөн дары каражатынын бөйрөк клиренси долутегравирдин бөлүнүп чыгуусунун экинчи жолу болуп саналат. Татаал деңгээлде бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда (КК < 30 мл/мин) долутегравирдин фармакокинетикасынын изилдөөлөрү жүргүзүлгөн. Татаал деңгээлде бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарда (КК < 30 мл/мин) жана дени сак ыктыярчыларда долутегравирдин фармакокинетикасынын клиникалык олуттуу айырмасы байкалган эмес. Бөйрөк функциясы бузулган бейтаптарга дозаны түздөө талап кылынбайт. Долутегравир диализде жүргөн бейтаптарда изилденген эмес, ошого карабастан фармакокинетикада айырмачылык күтүлбөйт.

Боор функциясы бузулган бейтаптар

Долутегравир негизинен боордо метаболизмге учурайт жана бөлүнүп чыгат. Орточо деңгээлде боор функциясы бузулган 8 бейтапта (Чайлд-Пью шкаласы боюнча В классы) жана дени сак ыктыярчы 8 бейтапта жүргүзүлгөн изилдөөлөрдө 50 мг долутегравирдин 1 жолку дозасы эки топто тең окшош болгон. Жеңил жана орточо деңгээлде боор функциясы бузулган бейтаптарга дозаны түздөө талап кылынбайт. Долутегравирдин фармакокинетикасына болгон татаал деңгээлде боор функциясынын бузулуусунун таасири изилденген эмес.

Дары каражаттарын метаболизмдөөчү ферменттердин полиморфизми

Дары каражаттарын метаболизмдөөчү ферменттердин көп кездешүүчү полиморфизми клиникалык олуттуу деңгээлде долутегравирдин фармакокинетикасын өзгөртөөрү тууралуу далилдер жок. Дени сак ыктыярчылардын катышуусунда фармакогеномдук үлгүлөрдү колдонуу менен жүргүзүлгөн клиникалык изилдөөлөрдөн алынган мета-анализде, долутегравирдин начар метаболизми байкалган УДФ-ГТ1А1 (n = 7) генотиби бар бейтаптарда долутегравирдин клиренси 32 %га төмөн болгон, ал эми АUC УДФ-ГТ1А1 (n = 41) аркылуу болгон нормалдуу метаболизм менен ассоциацияланган генотиби бар бейтаптарга салыштырганда 46%га жогору болгон. CYP3A4, CYP3A5 жана NR1I2 изоферменттеринин полиморфизми долутегравирдин фармакокинетикасынын айырмачылыктары менен байланышкан эмес.

Жынысы

Дени сак ыктыярчылардын (эркектер n = 17, аялдар n = 24) катышуусунда жүргүзүлгөн изилдөөлөрдөн алынган маалыматтардын негизинде долутегравирдин таасири эркектерге караганда аялдарда бир канча жогору болгондугу аныкталган (болжол менен 20 %га). Чоң бейтаптардын катышуусунда жүргүзүлгөн Фаза IIb жана Фаза III клиникалык изилдөөлөрүнөн алынган жалпы фармакокинетикалык маалыматтарды колдонуу менен жүргүзүлгөн популяциялык фармакокинетикалык анализи долутегравирдин экспозициясына жыныстын клиникалык олуттуу таасирин көрсөткөн эмес.

Расасы

Чоң бейтаптардын катышуусунда жүргүзүлгөн Фаза IIb жана Фаза III клиникалык изилдөөлөрүнөн алынган жалпы фармакокинетикалык маалыматтарды колдонуу менен жүргүзүлгөн популяциялык фармакокинетикалык анализи долутегравирдин экспозициясына расасы клиникалык олуттуу таасирин көрсөткөн эмес. Жапониянын өкүлдөрү долутегравирди бир жолу ичип кабыл алгандан кийинки фармакокинетика батыш элдеринин (АКШ өкүлдөрү) фармакокинетикасына аналогдуу болгон.

АИВ жана В же С вирустуу гепатитинин коинфекциясы

Популяциялык фармакокинетикалык анализи С вирустуу гепатитинин коинфекциясынын долутегравирдин таасирине клиникалык олуттуу таасирин тийгизбей тургандыгын көрсөткөн. В гепатитинин коинфекциясы бар бейтаптар тууралуу маалыматтар чектелүү.

КОЛДОНУУГА КӨРСӨТМӨЛӨР

Айкалышкан антиретровирустук терапиянын курамында (АРТ) чоңдордо, 12 жаштан башталган жана дене салмагы 40 кг же андан жогору болгон балдарда АИВ-1 инфекциясын дарылоо.

КАРШЫ КӨРСӨТМӨЛӨР

Долутегравирге же препараттын курамына кирген башка компоненттерге жогорку сезимталдуулук. Дофетилид же пилсикаинид менен бир учурда колдонуу, 12 жашка чейинки балдар курагы жана 40 кг дене салмагынан төмөн болгон бейтаптар.

ЭТИЯТТЫК МЕНЕН

- Оор деңгээлдеги боор алсыздыгы (Чайлд-Пью шкаласы боюнча С классы);
- Тивикай® препаратынын таасирин өзгөртүүчү дары каражаттары менен (рецептуралык же рецептурасы жок) же Тивикай® препаратынын таасири алдында таасири өзгөрө турган дары каражаттары менен бир учурда колдонууда.

КОШ БОЙЛУУ ЖАНА ЭМЧЕК ЭМИЗҮҮ МЕЗГИЛИНДЕ КОЛДОНУУ, ФЕРТИЛДҮҮЛҮККӨ БОЛГОН ТААСИРИ

Фертилдүүлүк

Долутегравирдин фертилдүүлүккө болгон таасири тууралуу маалыматтар жок. Жаныбарларга болгон изилдөөлөр жаныбарлардын эркек жана ургаачыларынын бойго бүтүү жөндөмдүүлүгүнө долутегравирдин таасири тийбегендигин көрсөткөн.

Кош бойлуулук

Долутегравирди кош бойлуу мезгилинде эгер энеге күтүлгөн пайда түйүлдүккө болгон потенциалдык коркунучтан жогору болгон учурда гана колдонууга болот. Бала төрөөгө жөндөмдүү болгон аялдар долутегравирди кабыл алганга чейин кош бойлуулукка карата тестен өтүүсү керек, ошондой эле долутегравирди кош бойлуулуктун биринчи үч айында колдонууга болбойт. Бала төрөөгө жөндөмдүү болгон аялдар долутегравир менен дарыланып жаткан учурда контрацепциянын таасирдүү ыкмаларын колдонуусу зарыл. Кош бойлуу аялдарга долутегравирди колдонуу боюнча жакшы көзөмөлдөнгөн изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. Долутегравирдин кош бойлуулук агымына болгон таасири белгисиз. Ботсванада кош бойлуулуктун жыйынтыктарынын азыркы байкалган изилдөөлөрүнүн алдын-ала анализинде бойго бүткөн мезгилден баштап долутегравир камтыган дарылоону кабыл алган энелердин балдарынан 426 баланын ичинен нерв түтүкчөсүнүн жетишсиздиги өрчүгөндүгү боюнча 4 учур катталган (2018-жылдын май айына карата болгон абал боюнча). Ошол эле изилдөөдө долутегравирди кош бойлуу мезгилинде кабыл алып баштаган энелердин (2824 аялда) балдарынын бирөөсүндө дагы нерв түтүкчөсүнүн жетишсиздиги катталган эмес. Долутегравирди колдонуу менен болгон бул көрүнүштөрдүн себеп-натыйжа байланышы аныкталган эмес. Жалпы популяцияда нерв түтүкчөсүнүн жетишсиздигинин жыштыгы 0,5 ден 1 ге чейин түрлөнгөн, 1000 ымыркайда болгон учурда. Нерв түтүкчөсүнүн жетишсиздиги түйүлдүк өрчүп баштаганда биринчи 4 жумада (бул

учурда нерв түтүкчөлөрү жабык болот) пайда болгондуктан, бул потенциалдык коркунуч бойго бүткөн маалда же кош бойлуулуктун башында долутегравирдин таасирине дуушар болгон аялдарда пайда болот. Кош бойлуу мезгилинде долутегравирди кабыл алуу тажрыйбасы чектелүү болгондугуна карабастан, башка булактардан алынган жетиштүү маалыматтар, ошону менен катар кош бойлуу мезгилинде антиретровирустук дарыларды колдонуу боюнча Реестрде (бойго бүтүү мезгилинде долутегравирдин таасирине дуушар болгон энелердеги 2018-жылдын май айына карата болгон абал боюнча кош бойлуулук менен бүткөн 120 учурду кошкондо) клиникалык изилдөөлөрдүн жыйынтыктары жана каттоодон кийинки маалыматтар коопсуздукка карата аналогдуу потенциалдык көйгөйдүн бар экендигин көрсөтпөйт.

Жаныбарларга болгон репродуктивдик токсиндүүлүк изилдөөлөрүндө кемтиктердин өрчүүсү пайда болгон эмес, нерв түтүкчөсүнүн жетишсиздигин кошкондо. Жаныбарларда долутегравирдин бала тону аркылуу кире тургандыгы көрсөтүлгөн.

Эмчек эмизүү мезгили

АИВ-инфекцияланган аялдарга балага АИВ инфекциясын жуктуруп алуудан алыс болуу үчүн эмчек эмизүүдөн баш тартуу сунушталат. Жасалма багуу мүмкүн болбогон учурда, эмчек эмизүүнү кайра карап чыгууда антиретровирустук дарылоо учурунда эмчек эмизүү жана дарылоону жүргүзүү боюнча расмий мамлекеттик жетекчилик менен таанышып чыгуу керек.

Жаныбарларга жүргүзүлгөн изилдөөлөрдөн алынган маалыматтардын негизинде долутегравирдин аялдардын эмчек сүтү менен бөлүнүп чыгаары күтүлөт, бирок адамда бул аныкталган эмес.

КОЛДОНУУ ЖОЛУ ЖАНА ДОЗАЛАРЫ

Тивикай® препараты менен дарылоону АИВ-инфекциясын дарылоо боюнча тажрыйбасы бар дарыгер жүргүзүш керек. Тивикай® препаратын тамак-ашты кабыл алууга карабастан колдонууга болот.

Чоңдор

ИНИге резистенттүүлүгү жок АИВ-1 менен инфекцияланган бейтаптар

Тивикай® препаратынын сунушталган дозасы суткасына бир жолу 50 мг түзөт.

Ритонавир менен кошуп эфавиренз, невирапин, рифампицин же типранавир менен бир учурда кабыл алууда Тивикай® препаратынын дозасы бул категориядагы бейтаптарда суткасына 2 жолу 50 мг түзүш керек.

ИНИге резистенттүүлүгү жок АИВ-1 менен инфекцияланган бейтаптар

(клиникалык жактан тастыкталган жана күмөн жараткан)

Тивикай® препаратынын сунушталган дозасы суткасына эки жолу 50 мг түзөт.

Мындай бейтаптарга Тивикай® препаратын колдонуу тууралуу чечим ИНИге болгон дарылык туруктуулукту эске алуу менен кабыл алынышы керек.

Мындай категориядагы бейтаптарга ритонавир менен кошуп эфавиренз, невирапин, рифампицин же типранавирди бир учурда колдонуудан алыс болуу керек.

Препаратты кабыл алууну өткөрүп жиберүү

Эгер бейтап Тивикай® препаратын кабыл алууну өткөрүп жиберсе, анда бейтап калып калган дозаны болушунча эрте кабыл алышы керек, эгер кийинки дозаны кабыл алууга 4 сааттан аз эмес убакыт калса. Эгер кийинки дозаны кабыл алууга 4 сааттан аз убакыт калса, анда бейтап калып калган дозаны кабыл албашы керек жана препаратты кабыл алууну

схемага ылайык кабыл алуу керек.

12 жаштан 18 жашка чейинки балдар жана 40 кг салмактагы же андан ашык салмактагы балдар

Мурда ИНИ дарылоосун кабыл алган бейтаптарга Тивикай® препаратынын сунушталган дозасы (жаш курагы — 12 ден 18 жашка чейин, 40 кг же андан ашык салмактагылар) суткасына 1 жолу 50 мг түзөт.

ИНИге резистенттүүлүгү бар 12ден 18 жашка чейинки балдарга Тивикай® препаратынын дозасын сунуштоо боюнча маалыматтар жетишсиз.

Бейтаптардын өзгөчө тобу

12 жашка чейинки балдар жана 40кг салмактан төмөн болгондор

12 жашка чейинки балдар жана 40кг салмактан төмөн болгон бейтаптарга Тивикай® препаратынын дозасын сунуштоо боюнча маалыматтар жетишсиз.

Улгайып калган курактагы бейтаптар

Тивикай® препаратын 65 жаштагы жана андан жогорку курактагы бейтаптарга колдонуу тууралуу маалыматтар чектелүү. Бирок улгайып калган бейтаптарга дозаны түздөө боюнча маалыматтар жок («Фармакокинетика» — «Бейтаптардын өзгөчө тобу» бөлүмдөрүн карайбыз).

Бөйрөк функциясы бузулган бейтаптар

Жеңил, орточо жана оор деңгээлдеги бөйрөк функциясынын бузулуусу бар бейтаптарга дозаны түздөө талап кылынбайт (Чайлд-Пью шкаласы боюнча А же В классы).

Диализде жаткан бейтаптар боюнча маалыматтар жок, бирок бул популяциянын фармакокинетикасында айырмачылык күтүлбөйт («Фармакокинетика» — «Бейтаптардын өзгөчө тобу» бөлүмдөрүн караңыз).

Боор функциясы бузулган бейтаптар

Жеңил, орточо жана оор деңгээлдеги боор функциясынын бузулуусу бар бейтаптарга (КК < 30 мл/мин, диализде эмес) дозаны түздөө талап кылынбайт. Боор функциясынын оор деңгээлдеги бузулуусу бар бейтаптарга тиешелүү маалыматтар жок (Чайлд-Пью шкаласы боюнча С классы) («Фармакокинетика» — «Бейтаптардын өзгөчө тобу» бөлүмдөрүн караңыз).

КЫЙЫР ТААСИРИ

Төмөндө көрсөтүлгөн жагымсыз реакциялар Фаз II жана III клиникалык изилдөөлөрүнүн маалыматынын анализинин негизинде аныкталган жана органдардын жана органдар системасынын жабыркоосуна жана кездешүү жыштыгына ылайык көрсөтүлгөн. Кездешүү жыштыгы кийинки түрдө аныкталат: *абдан жыш* ($\geq 1/10$), *жыш* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *жыш эмес* ($\geq 1/1\ 000$ жана $< 1/100$), *сейрек* ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$) жана *абдан сейрек* ($< 1/10\ 000$, башка учурларды кошкондо).

Жагымсыз реакциялардын кездешүү жыштыгы

Иммундук системасы тарабынан бузулуулар

Жыш эмес: Жогорку сезимталдуулук реакциясы, иммунитетти калыбына келтирүү синдрому.

Психиканын бузулушу

Жыш: уйкусуздук, жагымсыз түштөрдү көрүү, депрессия.

Жыш эмес: Суициддик ойлор жана суицид жасоого аракет кылуу (өзгөчө депрессиядагы бейтаптар же анамнезде психикалык оорулары бар бейтаптар).

Нерв системасы тарабынан бузулуулар

Абдан жыш: Баш оору.

Жыш: Баш айлануу.

Ашказан-ичеги жолу тарабынан бузулуулар

Абдан жыш: Көңүл айнуу, диарея.

Жыш: кусуу, метеоризм, курсактын үстүнкү бөлүгүнүн оорушу, курсактагы жагымсыздык.

Боор жана өт чыгаруу жолдору тарабынан бузулуулар

Жыш эмес: гепатит.

Тери жана тери астындагы ткандар тарабынан бузулуулар

Жыш: Бөртмө, кычышуу.

Жалты бузулуулар жана куюу ордундагы бузулуулар

Жыш: чарчагандык.

Лабораториялык жана аспаптык маалыматтар

жыш: аланинаминотрансфераза (АЛТ) же аспартатаминотрансфераза (АСТ), креатинфосфокиназа (КФК) активдүүлүгүнүн жогорулашы.

Мурда дарыланган жана дарыланбаган бейтаптардын популяциясында жана интеграза ингибиторлоруна туруктуу болгон бейтаптарда коопсуздук профили окшош болгон.

Башка кыйыр таасирлердин сүрөттөмөсү

Лабораториялык көрсөткүчтөрдүн өзгөрүшү

Тивикай® препараты менен дарылоонун биринчи жумасында кан сары суусундагы креатининдин концентрациясынын жогорулагандыгы белгиленген, ал 48 апта бою сакталган. Дарылоонун 48-аптасында креатининдин концентрациясынын орточо өзгөрүүсү 9,96 мкмоль/л түзгөн. Креатининдин концентрациясынын жогорулоосу дарылоонун ар кандай фондук режиминде окшош болгон. Бул өзгөрүүлөр клиникалык жактан олуттуу болуп саналбайт, түйдөк чыпкалоонун ылдамдыгынын өзгөрүүсүн көрсөтпөйт.

Иммунитетти калыбына келтирүү синдрому

Оор имундук жетишсиздиги бар АИВ менен инфекцияланган бейтаптарда аралаш антиретровирустук дарылоонун (кАРТ) башталышында симптомсуз оппортунистикалык инфекциялардын же алардын калып калган көрүнүштөрүнүн фонунда сезгенүү реакциясы өрчүшү мүмкүн. Ошондой эле иммунитетти калыбына келтирүүдө аутоиммундук оорулардын өрчүү учурлары катталган (мисалы Грейвс оорусу), бирок биринчи пайда

болуулардын убактысы вариацияланган жана оору дарылоо башталгандан кийин көп айдан кийин кайра пайда болгон.

Балдарга колдонуу

12 жаштан 18 жашка чейинки балдарга жана өспүрүмдөргө колдонуу боюнча чектелүү маалыматтардын негизинде жагымсыз реакциялардын кошумча түрлөрүнүн жок экендигине ынануу керек, чоңдордо байкалган реакциялардан тышкары.

АИВ, В жана С гепатитинин вирусу менен болгон коинфекция

Фаза III изилдөөлөрүндө В жана С гепатитинин вирусу менен коинфекциясы бар бейтаптарды кошууга уруксат берилген, боор функциясынын баштапкы лабораториялык көрсөткүчтөрүнүн жыйынтыктары норманын жогорку чегинен ашпаган шартта гана. В жана С гепатитинин вирусу менен коинфекциясы бар бейтаптардагы коопсуздук профили В жана С гепатитинин вирусу менен коинфекциясы жок бейтаптардыкына окшош болгон, ошого карабастан АСТ жана АЛТ активдүүлүгүнүн жок болуусунун кездешүү жыштыгы бардык дарылоо тобундагы В жана С гепатитинин вирусу менен коинфекциясы бар бейтаптарда жогору болгон. Иммуниетти калыбына келтирүү синдромуна окшош болгон боор ферменттеринин активдүүлүгүнүн жогорулашы Тивикай® препараты менен дарылоонун башында В жана С гепатитинин вирусу менен коинфекциясы бар бейтаптардын кээ бирлеринде байкалган, өзгөчө В гепатитин дарылоону алып салган бейтаптарда.

Каттоодон кийинки маалыматтар

Сөөк-булчуң жана биригүү ткандары тарабынан бузулуулар

Жыш эмес: артралгия, миалгия.

АШЫКЧА ДОЗАЛОО

Симптомдор

Тивикай® препаратын ашыкча дозалоо боюнча маалыматтар чектелүү.

Абдан жогорку бир жолку дозаны кабыл алуунун чектелүү тажрыйбасы (дени сак ыктыярчыларда 250 мг га чейин) «Кыйыр таасирлер» бөлүмүндө көрсөтүлбөгөндөрдөн башка эч кандай өзгөчө симптомдорду жана белгилерди көрсөткөн эмес.

Дарылоо

Андан аркы дарылоо клиникалык көрсөткүчтөргө же улуттук токсикологиялык борбордун сунуштамаларына ылайык жүргүзүлүшү керек.

Тивикай® препаратын ашыкча дозалоонун спецификалык дарылоосу жок. Ашыкча дозалоо учурунда колдоочу дарылоону жана туура байкоону жүргүзүү керек. Долутегравирдин кан плазмасынын белоктору менен биригүүсү жогору болгондуктан анын олуттуу өлчөмү диализдин жардамы менен бөлүнүп чыгаары бир аз гана мүмкүн.

БАШКА ДАРЫ КАРАЖАТТАРЫ МЕНЕН ӨЗ АРА ТААСИРИ

Долутегравирдин башка дарылардын фармакокинетикасына тийгизген таасири

In vitro долутегравир P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A, УДФ-ГТ1A1 же УДФ-ГТ2B7 цитохромдорунун системасынын изоферменттерин түз ингибирлөө же начар ингибирлөө (IC50 > 50 μM) жок экендигин көрсөткөн же Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, MRP2 алып жүрүүчүлөрүн же

MRP4. *In vitro* долутегравир CYP1A2, CYP2B6 же CYP3A4 изоферменттерин индуцирлебейт. *In vivo* долутегравир мидазолдорго таасирин тийгизбейт, CYP3A4 активдүүлүгүнүн көрсөткүчтөрү. Бул маалыматтардын негизинде Тивикай® препаратынын бул ферменттердин субстраты болгон дары каражаттарынын фармакокинетикасына же алып жүрүүчүлөргө (мисалы, кайра калыбына келүүчү транскриптаза же протеаздын ингибиторлору, абакавир, зидовудин, маравинок, опиоиддик анальгетиктер, антидепрессанттар, статиндер, азол фунгициддери, протон помпасынын ингибиторлору, эректилдик дисфункцияны дарылоо үчүн дарылар, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир) таасирин тийгизээри күтүлбөйт.

Башка дары каражаттары менен болгон өз ара таасирлердин изилдөөлөрүндө долутегравир кийинки дарылардын фармакокинетикасына клиникалык олуттуу таасирин тийгизген эмес: тенофовир, ритонавир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, даклатасвир жана норгестимат жана этинилэстрадиолду камтыган пероралдуу контрацептивдер.

In vitro долутегравир органикалык катиондордун 2 (OCT2) ($IC_{50} = 1,93$ мкМ) бөйрөк тараткычын ингибирлеген, ар кандай дарыларды жана токсиндерди бөлүп чыгаруучу тараткыч (MATE) 1 ($IC_{50} = 6,34$ мкМ) жана MATE2-K ($IC_{50} = 24,8$ мкМ).

In vivo долутегравирдин экспозициясын эске алуу менен, MATE2-K *in vivo* субстраттарынын транспортуна болгон таасири бир аз мүмкүн. *In vivo* долутегравир кан плазмасындагы дары каражаттардын концентрациясын жогорулатышы мүмкүн, алардын бөлүнүп чыгуусу OCT2 же MATE1ден көз каранды (дофетилид, пилсикаинид же метформин) (1-таблицаны карайбыз).

In vitro долутегравир бөйрөктөрдө базолатералдык тараткычтарды ингибирлеген: органикалык аниондорду тараткыч (OAT) 1 ($IC_{50} = 2,12$ мкМ) жана OAT3 ($IC_{50} = 1,97$ мкМ). Бирок долутегравир OAT тараткыч тенофовир жана пара-аминогиппураттын *in vivo* субстраттарынын фармакокинетикасына айкын таасирин тийгизген эмес, демек OAT тараткычтарын ингибирлөөнүн эсебинен дары каражаттарынын өз ара таасирин пайда кылуунун начар жөндөмдүүлүгүнө ээ болгон.

Башка каражаттардын долутегравирдин фармакокинетикасына тийгизген таасири

Долутегравир негизинен УДФ-ГТ1А1 метаболизми аркылуу бөлүнүп чыгат. Долутегравир УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4, Pgp жана BCRPнын субстраты болуп саналат; ошондуктан бул ферменттерди жана тараткычтарды индуцирлөөчү дары каражаттары кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын төмөндөтүшү мүмкүн жана Тивикай® препаратынын дарылык таасирин азайтышы мүмкүн.

Тивикай® препаратын УДФ-ГТ1А1, УДФ-ГТ1А3, УДФ-ГТ1А9, CYP3A4 же Pgp ингибирлөөчү башка дары каражаттары менен бир учурда колдонуу кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын жогорулатышы мүмкүн (1-таблицаны карайбыз).

In vitro долутегравир органикалык аниондордун (OATP)1B1, OATP1B3 же OCT1адамдык транспортторунун субстраты болуп саналбайт, ошондуктан бул тараткычтардын активдүүлүгүн модуляциялоочу препараттар кан плазмасында долутегравирдин концентрациясына таасирин тийгизээри күтүлбөйт.

Ритонавир менен кошулган эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин жана типранавир кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын төмөндөткөн, ошондуктан Тивикай® препаратынын дозасын суткасына 2 жолу 50 мг га чейин түздөө керек. Этравириндин таасири CYP3A4 ингибиторлорун, лопинавир / ритонавир, дарунавир

/ ритонавирди бир учурда колдонууда начарлаган жана анын атазанавир / ритонавир менен начарлай тургандыгы күтүлгөн. Демек долутегравирди этравирин же лопинавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир же атазанавир / ритонавир менен бир учурда колдонууда Тивикай® препаратынын дозасын түздөө талап кылынбайт.

Башка индуктор, фосампренавир ритонавир менен кошулганда кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын төмөндөткөн, бирок Тивикай® препаратынын дозасын түздөө талап кылынбайт (1-таблицаны карайбыз). УДФ-ГТ1А1 ингибитору менен, атазанавир менен болгон өз ара таасирди изилдөөдө кан плазмасында долутегравирдин концентрациясынын олуттуу жогорулагандыгын көрсөткөн эмес. Тенофовир, лопинавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир, рилпивирин, боцепревир, телапревир, преднизон, рифабутин, даклатасвир жана омепразол долутегравирдин фармакокинетикасына эч кандай таасир көрсөткөн эмес же бир аз гана таасир көрсөткөн, ошондуктан бул дарыларды бир учурда кабыл алууда Тивикай® препаратынын дозасын түздөө талап кылынбайт.

Башка дары каражаттары менен болгон өз ара таасири 1-таблицада көрсөтүлгөн. Сунуштамалар башка дары каражаттары менен болгон өз ара таасири изилдөөлөрүнө негизделген же өз ара таасирлердин күтүлө турган амплитудасынын прогноздолуучу өз ара таасирлерине негизделген жана олуттуу жагымсыз көрүнүштөрдүн өрчүшүнө же таасирдүүлүктү жоготууга негизделген.

1-таблица. Башка дары каражаттары менен өз ара таасири

Кошо колдонулуучу дары каражатынын классы: дары каражатынын аталышы	Долутегравирдин же кошо колдонулуучу дары каражатынын концентрациясына тийгизген таасири	Комментарийлер
АИВ-1ди дарылоо үчүн вируска каршы каражаттар		
Кайра калыбына келүүчү транскриптазанын нуклеозиддик ингибитору: протеаза ингибиторлору менен күчөбөгөн этравирин	Долутегравир ↓ AUC ↓71 % C _{max} ↓ 52 % C _t ↓ 88 % этравирин ↔	Протеаза ингибиторлору менен өрчүбөгөн этравирин кан плазмасындагы долутегравирдин концентрациясын төмөндөтөт. Долутегравирадин сунушталган дозасы протеаза ингибиторлору менен күчөбөгөн этравирин менен кошуп колдонууда суткасына 2 жолу 50 мг түзөт. ИНИ туруктуулугу бар бейтаптарга Атазанавир / ритонавир, дарунавир / ритонавир же лопинавир / ритонавир менен бир учурда колдонулбаган этравиринди Тивикай® препараты менен колдонууга болбойт.

<p>Протеазанын ингибиторлору: лопинавир / ритонавир + этравирин</p>	<p>Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C_{max} ↑ 7 % C_t ↑ 28 %</p> <p>лопинавир ↔ ритонавир ↔</p>	<p>Лопинавир / ритонавир жана этравирин кандын плазмасында долутегравирдин концентрациясын клиникалык олуттуу даражада өзгөрткөн эмес. Дозаны ондоп-түзөө талап кылынбайт.</p>
<p>Протеазанын ингибиторлору: дарунавир / ритонавир + этравирин</p>	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C_{max} ↓ 12 % C_t ↓ 36 %</p> <p>дарунавир ↔ ритонавир ↔</p>	<p>Дарунавир / ритонавир жана этравирин кан плазмасындагы долутегравирдин концентрациясын клиникалык олуттуу деңгээлде өзгөрткөн эмес. Дозаны түздөө талап кылынбайт.</p>
<p>Кайра калыбына келүүчү транскриптазанын нуклеозиддик эмес ингибитору: эфавиренз</p>	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C_{max} ↓ 39 % C_t ↓ 75 %</p> <p>эфавиренз ↔</p>	<p>Эфавиренз кан плазмасындагы долутегравирдин концентрациясын төмөндөтөт. Эфавиренз менен бир учурда колдонууда Тивикай® дарысынын сунушталган дозасы суткасына 2 жолу 50 мг түзөт. ИнИге туруктуулугу бар бейтаптарга эфавирензди камтыбаган альтернативдик комбинацияларды колдонуу керек.</p>

Кайра калыбына келүүчү транскриптазанын нуклеозиддик эмес ингибитору: невирапин	Долутегравир ↓	Невирапин менен бир учурда колдонуу изилденген эмес жана ферменттин индукциясы болгондуктан кан плазмасындагы долутегравирдин концентрациясынын төмөндөшүнө алып келиши мүмкүн. Невирапин долутегравирдин экспозициясына таасирин тийгизиши мүмкүн же эфавиренздин таасиринен азыраак болушу мүмкүн. Невирапин менен бир учурда колдонууда Тивикай® дарысынын сунушталган дозасы суткасына 2 жолу 50 мг 2 түзөт. ИнИге туруктуулугу бар бейтаптарга невирапинди камтыбаган альтернативдик комбинацияларды колдонуу керек.
Протеаза ингибитору: атазанавир	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91 % C _{max} ↑ 50 % C _t ↑ 180 % атазанавир ↔	Атазанавир кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын жогорулатат. Дозаны түздөө талап кылынбайт.
Протеаза ингибитору: атазанавир / ритонавир	Долутегравир ↑↑ AUC ↑ 62 % C _{max} ↑ 34 % C _t ↑ 121 % атазанавир ↔ ритонавир ↔	Атазанавир / ритонавир кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын жогорулаткан. Дозаны түздөө талап кылынбайт.
Рилпивирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 12 % C _{max} ↑ 13 % C _t ↑ 22 % рилпивирин ↔	Дозаны түздөө талап кылынбайт.

Протеаза ингибитору: типранавир / рито-навир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _t ↓ 76 % типранавир ↔ ритонавир ↔	Типранавир / ритонавир долутегравирдин концентрациясын төмөндөтөт. Типранавир / ритонавир менен бир учурда колдонууда Тивикай® дарысынын сунушталган дозасы суткасына 2 жолу 50 мг түзөт. ИнИге туруктуулугу бар бейтаптарга типранавир / ритонавирди камтыбаган альтернативдик комбинацияларды колдонуу керек.
Протеаза ингибитору: фосампренавир / ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35 % C _{max} ↓ 24 % C _t ↓ 49 % фосампренавир ↔ ритонавир ↔	Фосампренавир / ритонавир долутегравирдин концентрациясын төмөндөтөт, бирок чектелүү маалыматтардан тышкары, III Фазасындагы изилдөөлөрдө долутегравирдин таасирин төмөндөткөн эмес. М у р д а ИнИ алган бейтаптарга дозаны түздөө талап кылынбайт. ИнИге туруктуулугу бар бейтаптарга фосампренавир / ритонавирди камтыбаган альтернативдик комбинацияларды колдонуу керек.
Протеаза ингибитору: нелфинавир	Долутегравир ↔	Бул өз ара таасир изилденген эмес. СҮРЗА4 ингибитору болуп саналгандыгына карабастан, башка ингибиторлор үчүн алынган маалыматтардан тышкары, жогорулоо күтүлбөйт. Дозаны түздөө талап кылынбайт.
Протеаза ингибитору: лопинавир / рито-навир	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C _{max} ↔ C _t ↓ 6 % лопинавир ↔ ритонавир ↔	Лопинавир / ритонавир кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын клиникалык олуттуу деңгээлде төмөндөткөн эмес. Дозаны түздөө талап кылынбайт.
Протеаза ингибитору: дарунавир / рито-навир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C _{max} ↓ 11 % C _t ↓ 38 %	Дарунавир / ритонавир кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын клиникалык олуттуу деңгээлде төмөндөткөн эмес. Дозаны түздөө талап кылынбайт.

<p>Кайра калыбына келүүчү транскриптазанын нуклеозиддик ингибитору: тенофовир</p>	<p>Долутегравир ↔ AUC ↔ C_{max} ↓ 3 % C_t ↓ 8 %</p> <p>тенофовир ↔ AUC ↑ 12 % C_{max} ↑ 9 % C_t ↑ 19 %</p>	<p>Тенофовир кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын клиникалык олуттуу деңгээлде төмөндөткөн эмес. Дозаны түздөө талап кылынбайт.</p>
<p>Башка каражаттар</p>		
<p>Дофетилид</p> <p>Пилсикаинид</p>	<p>Дофетилид ↑</p> <p>Пилсикаинид ↑</p>	<p>Долутегравир менен бир учурда колдонуу кан плазмасында дофетилид же пилсикаиниддин концентрациясын жогорулатышы мүмкүн, ОСТ2 алып жүрүүчүнү ингибирлөө жолу менен; бир учурда колдонуу изилденген эмес. Дофетилид же пилсикаинидди долутегравир менен бир учурда колдонуу дофетилид же пилсикаиниддин жогорку концентрациясы менен пайда болгон өмүргө токсиндүүлүктү жараткандыктан каршы көрсөтүлгөн.</p>
<p>Карбамазепин</p>	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C_{max} ↓ 33 % C_t ↓ 73 %</p>	<p>Карбамазепин кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын төмөндөтөт. Долутегравирдин сунушталган дозасы карбамазепин менен кошуп колдонууда суткасына 2 жолу 50 мг түзөт. ИнИге туруктуулугу бар бейтаптарга карбамазепиндин ордуна альтернативдик комбинацияларды колдонуу керек.</p>
<p>Фенитоин Фенобарбитал Тешилген сары чай чөбүнүн препараттары</p>	<p>Долутегравир ↓</p>	<p>Метаболизмдин бул индукторлору менен бир учурда колдонуу аныкталган эмес жана ферменттик индукциянын натыйжасында кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын төмөндөтүшү мүмкүн.</p>

		Долутегравирдин экспозициясына болгон метаболизмдин бул индукторлорунун таасири карбамазепиндин таасири менен окшош. Тивикай® дарысынын сунушталган дозасы метаболизмдин бул индукторлору менен колдонууда суткасына 2 жолу 50 мг түзөт. ИнИге туруктуулугу бар бейтаптарга метаболизмдин бул индукторлорун камтыбаган альтернативдик комбинацияларды колдонуу керек.
Окскарбазепин	Долутегравир ↓	Бул өз ара таасир изилденген эмес. СҮР3А4 индуктору болуп саналгандыгына карабастан, башка индукторлор үчүн алынган маалыматтардын негизинде долутегравирдин клиникалык олуттуу төмөндөөсү күтүлбөйт. Дозаны түздөө талап кылынбайт.
Азолдук мите козу карындарга каршы препараттар. Кетоконазол Флуконазол Итраконазол Позаконазол Вориконазол	Долутегравир ↔ (изилденген эмес)	Дозаны түздөө талап кылынбайт. Башка СҮР3А4 ингибиторлорун колдонууда алынган маалыматтардын негизинде концентрациянын айкын жогорулашы күтүлбөйт.
Поливаленттик катиондорду камтыган антациддер (мисалы, Mg, Al)	Долутегравир ↑ AUC ↑ 74 % C _{max} ↑ 72 % C ₂₄ ↑ 74 %	Поливаленттик катиондорду камтыган антациддерди бир учурда колдонуу кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын төмөндөтүшү мүмкүн. Тивикай® дарысын поливаленттик катиондорду камтыган антациддик препараттар менен колдонгондо 2 саат мурда же 6 сааттан кийин колдонуу керек.

Кальций препараттары	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39 % C _{max} ↓ 37 % C ₂₄ ↓ 39 %	Тивикай [®] препаратын кальций камтыган дарылар менен кабыл алганда 2 саат мурда же 6 сааттан кийин колдонуу керек. Тамак-аш менен колдонууда Тивикай [®] препаратын кальций препараттары менен бир учурда колдонууга болот.
Темир препараттары	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C _{max} ↓ 57 % C ₂₄ ↓ 56 %	Тивикай [®] препаратын темир камтыган дарылар менен кабыл алганда 2 саат мурда же 6 сааттан кийин колдонуу керек. Тамак-аш менен колдонууда Тивикай [®] дарысын темир препараттары менен бир учурда колдонууга болот.
Поливитаминдик препарат	Долутегравир ↓ AUC ↓ 33 % C _{max} ↓ 35 % C ₂₄ ↓ 32 % (поливаленттик иондор менен комплекстүү биригүү)	Тивикай [®] дарысын поливитаминдик препарат менен кабыл алганда 2 саат мурда же 6 сааттан кийин колдонуу керек. Тамак-аш менен колдонууда Тивикай [®] дарысын кальций препараттары менен бир учурда колдонууга болот.
Кортикостероиддер Преднизон	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C _{max} ↑ 6 % C _t ↑ 17 %	Дозаны түздөө талап кылынбайт.

<p>Метформин</p>	<p>Метформин ↑</p> <p>Суткасына 1 жолу 50 мг долутегравир менен бир учурда колдонууда:</p> <p>Метформин AUC ↑ 79 % C_{max} ↑ 66 %</p> <p>Суткасына 1 жолу 50 мг долутегравир менен чогуу колдонууда:</p> <p>Метформин</p>	<p>Тивикай® препаратын бир учурда колдонуу кан плазмасында метформиндин концентрациясын жогорулатышы мүмкүн. Гликемия көзөмөлүн колдоо үчүн долутегравирди метформин менен колдонуунун башында же чогуу колдонууну токтотууда метформиндин дозасын түздөп чыгууну кайра карап чыгуу сунушталат.</p>
	<p>AUC 145 % C_{max} 111 %</p>	
<p>Рифампицин</p>	<p>Долутегравир ↓ AUC ↓ 54 % C_{max} ↓ 43 % C_t ↓ 72 %</p>	<p>Рифампицин кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын төмөндөтөт. Рифампицин менен бир учурда колдонууда Тивикай® дарысынын сунушталган дозасы суткасына 2 жолу 50 мг түзөт. ИнИге туруктуулугу бар бейтаптарга рифампицин альтернативдик дарыларды колдонуу керек.</p>
<p>Рифабутин</p>	<p>Долутегравир ↔ AUC ↓ 5 % C_{max} ↑ 16 % C_τ ↓ 30 % (УДФ-ГТ1А1 жана СҮР3А ферменттеринин индукциясы)</p>	<p>Дозаны түздөө талап кылынбайт.</p>

<p>Пероралдык контрацептер (этинилэстрадиол жана норгестромин)</p>	<p>Долутегравирдин таасири: этинилэстрадиол ↔ AUC ↑ 3 % C_{max} ↑ 1 % C_t ↑ 2 %</p> <p>Долутегравирдин таасири: норгестромин ↔ норгестромин ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↓ 11 % C_t ↓ 7 %</p>	<p>Долутегравир кан плазмасында этинилэстрадиол жана норгестроминдин концентрациясын клиникалык олуттуу деңгээлде өзгөртпөйт. Тивикай® дарысы менен бир учурда колдонууда пероралдык контрацептердин дозасын түздөө талап кылынбайт.</p>
<p>Метадон</p>	<p>Долутегравирдин таасири: Метадон ↔ AUC ↓ 2 % C_{max} ↔ 0 % C_t ↓ 1 %</p>	<p>Долутегравир кан плазмасында метадондун концентрациясын клиникалык олуттуу деңгээлде өзгөртпөйт. Тивикай® дарысы менен бир учурда колдонууда пероралдык контрацептердин дозасын түздөө талап кылынбайт.</p>
<p>Телапревир</p>	<p>Долутегравир ↑ AUC ↑ 25 % C_{max} ↑ 19 % C_τ ↑ 37 % Телапревир ↔ (тарыхый көзөмөл)</p>	<p>Дозаны түздөө талап кылынбайт.</p>

	(СҮРЗА ферментин ингибирлөө)	
Боцепревир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 7 % C _{max} ↑ 5 % C _t ↑ 8 %	Дозаны түздөө талап кылынбайт.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33 % C _{max} ↑ 29 % C _t ↑ 45 % Даклатасвир ↔	Даклатасвир кан плазмасында долутегравирдин концентрациясын клиникалык олуттуу деңгээлде өзгөртпөйт. Долутегравир кан плазмасында даклатасвирдин концентрациясын өзгөртпөйт. Дозаны түздөө талап кылынбайт.

Азаюу: ↑ — жогорулоо; ↓ — төмөндөө; ↔ — олуттуу өзгөрүүлөрдүн жоктугу; AUC = «концентрация-убакыт» көз карандылыгынын кыйшаюу астындагы аянты, C_{max} — эң жогорку концентрация, C_t — дары каражатын колдонуу ортосундагы интервалдын аягындагы концентрация.

ӨЗГӨЧӨ КӨРСӨТМӨЛӨР

Жогорку сезимталдуулук реакциялары

ИнИ колдонууда, ошону менен катар Тивикай® препараттын колдонууда жогорку сезимталдуулук реакциялары катталган, алар бөртмө, системалык көрсөткүчтөрдүн бузулушу, кээде органдар функциясынын бузулушу жана боордун жабыркашы менен мүнөздөлгөн. Жогорку сезимталдуулук белгилери же симптомдору пайда болсо (оор деңгээлдеги бөртмө же дене табынын жогорулашы менен коштолгон бөртмө, жалпы ооруксунуу, чарчагандык, булчуң жана муун оорусу, буллездук жабыркоолор, ооз көңдөйүнүн былжыр челинин жабыркоосу, конъюнктивит, беттин шишүүсү, гепатит, эозинофилия, ангионевротикалык шишимик) Тивикай® препараттын жана ушундай сыяктуу реакцияларды пайда кыла турган башка дары каражаттарын колдонууну дароо токтотуу керек. Клиникалык абалды, ошону менен катар боор аминотрансферазасын көзөмөлдөө керек жана ылайыктуу дарылоону жүргүзүү керек. Тивикай® препараты менен же башка дары каражаттары менен дарылоону токтотуунун кармалуусу ушул сыяктуу реакцияларды пайда кылат, жогорку сезимталдуулук реакциялары өрчүгөндөн кийин жашоого коркунуч жараткан реакцияларга алып келиши мүмкүн.

Иммунитетти калыбына келтирүү синдрому

Оор иммундук жетишсиздиги бар АИВ-инфекцияланган бейтаптарда АРТ башталган учурда симптому жок же калып калган оппортунистикалык инфекцияларга сезгенүү реакциялары пайда болушу мүмкүн, алар олуттуу клиникалык абалга жана симптомдордун күчөшүнө алып келиши мүмкүн. Эреже катары, мындай реакциялар АРТ башталгандан кийин биринчи бир нече жумада же айда байкалган. Мындай абалдардын

типтүү мисалдары болуп цитомегаловирустук ретинит, жайылган же негизги микобактериялык инфекциялар жана *Pneumocystis jiroveci* (*P. carinii*) тарабынан пайда болгон пневмония саналат.

Бардык сезгенүү симптомдорун күтүүсүздөн дароо баалоо керек жана зарыл болсо дарылоону баштоо керек. Аутоиммундук оорулар (Грейвс оорусу сыяктуу, полимиозит жана Гийен-Барре синдрому сыяктуу) иммунитетти калыбына келтирүү фонунда байкалган, бирок биринчи пайда болуулардын убактысы түрлөнгөн жана оору дарылоо башталгандан кийин көп ай өткөндөн кийин пайда болгон жана атиптүү агымга ээ болгон. Тивикай® препараты менен дарылоонун башында В жана С гепатитинин коинфекциясы бар кээ бир бейтаптарда иммунитетти калыбына келтирүү синдромун сүрөттөгөн боор ферменттеринин активдүүлүгүнүн жогорулагандыгы байкалган. В жана С гепатитинин коинфекциясы бар бейтаптардын боор ферменттеринин активдүүлүгүн көзөмөлдөп туруу сунушталат. Долутегравир менен дарылоо белгиленген бейтаптарда В гепатитин дарылоонун башталуусунун жана уулануусунун кылдат көзөмөлү керек («Кыйыр таасири» бөлүмүн карайбыз).

Оппортунистикалык инфекциялар

Тивикай® препаратын же башка АРТты кабыл алган бейтаптарда оппортунистикалык инфекциялар же башка АИВ-инфекциясынын татаалдануулары өрчүшү мүмкүн. Демек бейтап АИВ менен байланышкан ооруларды дарылоодо тажрыйбасы бар дарыгердин кылдат көзөмөлү астында болушу керек.

Инфекциянын берилүүсү

Бейтаптарга АИВдин башка адамдарга жыныс жолдору аркылуу же азыркы учурда жеткиликтүү болгон АРТны колдонуу учурунда кан аркылуу жуга тургандыгын айтуу керек, ошону менен катар Тивикай® препараты тууралуу. Сактык чараларын колдонууну улантуу керек.

Башка дары каражаттары менен өз ара таасири

Долутегравирдин экспозициясын өзгөртүүчү дары каражаттары менен (рецептуралык же рецептуралык эмес) же долутегравирдин таасири астында экспозициясын өзгөртө турган дары каражаттары менен бир учурда колдонууда этияттыкты сактоо керек («Башка дары каражаттары менен өз ара таасири» бөлүмүн карайбыз).

Тивикай® препаратынын сунушталган дозасы этравирин менен, эфавиренз, невирапин, типранавир / ритонавир, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал жана тешилген сары чай чөбү менен бир учурда колдонууда суткасына 2 жолу 50 мг түзөт (протеаза ингибиторлорунун күчөшү менен эмес) («Башка дары каражаттары менен өз ара таасири» бөлүмүн карайбыз).

Тивикай® препаратын кальций камтыган же темир камтыган тамак-аш кошулмаларын кабыл алганда 2 саат мурда же 6 сааттан кийин колдонуу сунушталат («Башка дары каражаттары менен өз ара таасири» бөлүмүн карайбыз).

Тивикай® препаратын поливаленттик катиондорду камтыган антациддер менен чогуу белгилөөгө болбойт. Тивикай® препаратын бул каражаттарды кабыл алганда 2 саат мурда же 6 сааттан кийин колдонуу сунушталат («Башка дары каражаттары менен өз ара таасири» бөлүмүн караңыз).

Тивикай® препараты метформиндин концентрациясын жогорулатат. Гликемия көзөмөлүн колдоо үчүн долутегравирди метформин менен чогу колдонуунун башында же колдонууну токтотууда метформиндин дозасын түздөп чыгууну кайра карап чыгуу керек («Башка дары каражаттары менен өз ара таасири» бөлүмүн карайбыз).

Өзгөчө мааниге ээ болгон интеграза ингибиторлоруна болгон резистенттүүлүк

ИниГе резистенттүүлүк бар болгон учурда долутегравирди колдонуу тууралуу чечимди кабыл алууда G140A/C/S, E138A/K/T, L74I аймактарында Q148 + >2 экинчи мутацияларын алып жүрүүчү вирустук штаммдарга долутегравирдин таасиринин олуттуу азая тургандыгын эске алуу керек. ИниГе мындай резистенттүүлүк бар болгондо долутегравирдин кошумча таасирди камсыз кыла тургандыгынын деңгээли белгисиз бойдон калууда.

Остеонекроз

Бул оорунун этиологиясы көп фактордуу болуп саналганына карабастан (кортикостероиддерди, дифосфонаттарды колдонуу, алкогольду колдонуу, татаал иммуносупрессия, дене салмагынын жогорку индекси), остеонекроз учурлары көбүнчө АИВ-инфекциясынын акыркы стадиясындагы бейтаптарда же аралаш АРТны узак убакыт колдонгон бейтаптарда көбүрөөк кездешкен. Муундардын оорушун же кыймылдоодо кыйынчылыктарды сезген бейтаптар дарыгерге кайрылышы керек.

УНАА КАРАЖАТТАРЫН ЖАНА МЕХАНИЗМДЕРДИ БАШКАРУУ ЖӨНДӨМДҮҮЛҮГҮНӨ ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

Тивикай® препаратынын унааны айдоо жана механизмдер менен иштөөгө тийгизген таасири тууралуу изилдөөлөр жүргүзүлгөн эмес. Бейтаптын унааны айдоого жана механизмдерди башкарууга болгон жөндөмдүүлүгүн кароодо бейтаптын клиникалык абалын жана Тивикай® препаратынын жагымсыз көрүнүштөрүнүн профилин эске алуу керек.

ЧЫГАРУУ ФОРМАСЫ

Жука чел кабык менен капталган таблеткалар, 50 мг.

Балдар ача албай турган коргоочусу бар полипропиленден турган буралып жабылуучу капкакчасы жана полиэтилен термо басылган жука кабык менен жабылган, жогорку тыгыздыктагы полиэтиленден турган тунук эмес ак түстөгү флакондо жука кабык менен капталган 30 таблеткадан.

1 ден флакон колдонуу боюнча нускамасы менен чогу картон кутучага салынат.

ЖАРАКТУУЛУК МӨӨНӨТҮ

2 жыл.

Таңгакчада көрсөтүлгөн жарактуулук мөөнөтү аяктагандан кийин колдонууга болбойт.

САКТОО ШАРТЫ

30°Сдан жогору эмес аба табында сактоо керек.

Балдар жетпеген жерде сактоо керек.

БЕРҮҮ ШАРТЫ

Рецепт боюнча.

ӨНДҮРҮҮЧҮ

«Глаксо Вэлком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A.

Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

ДАРЫ КАРАЖАТЫНЫН КАТТОО КУБӨЛҮГҮНҮН КАРМООЧУСУНУН ЖЕ ЭЭСИНИН АТАЛЫШЫ ЖАНА ДАРЕГИ

«ВииВ Хелскер Великобритания Лимитед» / ViiV Healthcare UK Limited

980 Грейт Вест Роуд, Брентфорд, Миддлсекс, TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Кошумча маалыматтар үчүн төмөнкү дарекке кайрылыңыздар:

«ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» ЖАК

121614, Москва ш., Крылатская көч.

17-үй, 3-имарат, 5-кабат

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04