

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ТИВИКАЙ

Препаратнинг савдо номи: Тивикай

Таъсир этувчи модда (ХПН): долутегравир

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Бир плёнка қобик билан қопланган таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: 52,6 мг долутегравир натрий (50 мг долутегравирга эквивалент)

ёрдамчи моддалар (таблетка ядроси): 145,4 мг гача Д-маннитол q.s., 60,0 мг микрокристалл целлюлоза, 15,0 мг повидон К29/32, 21,0 мг натрий крахмал гликоляти, 6,0 мг натрий стеарилфумарати

ёрдамчи моддалар (таблетканинг плёнка қобиғи): сариқ Опадрай® II 85F92461 - 9,0 мг (қисман гидролизланган поливинил спирти, титан диоксиди, макрогол/полиэтиленгликоль, тальк, темир II оксиди).

Таърифи: Думалоқ шаклли, икки томонлама қаварик, сариқ рангли, бир томонида "SV 572" ёзуви ва иккинчи томонида "50" туширилган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Тизимли қўллаш учун вирусларга қарши препаратлар, бошқа вирусларга қарши препаратлар

АТХ коди: J05AX12.

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми

ТИВИКАЙ препарати ОИТВ репликация цикли учун зарур бўлган ретровирусли дезоксирибонуклеин кислотаси (ДНК) нинг интеграцияси вақтида интегразанинг фаол жойи билан боғланиб ва занжирларнинг олиб ўтилишини блоклай, ОИТВ интегразасини ингибиция қилади. ОИТВ-1 ни тозаланган интегразаси ва олдиндан ишлов берилган ДНК субстратини ишлатиш билан ДНК занжирларини олиб ўтилишини биокимёвий таҳлил қилинганда, 2,7 нМ ва 12,6 нМ ни ташкил қилувчи IC50 кўрсаткич олинган. *In vitro* шароитда долутегравир ёввойи тур ДНК-интеграза мажмуасининг фаол жойидан секин ажралади (диссоциацияланади) ($t_{1/2}$ 71 соат).

Фармакодинамик самаралари

ОИТВ-1 билан инфекцияланган Тивикай препарати билан монотерапия олган пациентларда оптимал дозани аниқлаш мақсадидаги рандомизацияланган тадқиқотларда, тез ва дозага боғлиқ вирусларга қарши таъсир аниқланган. ОИТВ-1 РНК ни 11 кун иътибор пасайиши дастлабки концентрацияси билан солиштирилганда 2 мг, 10 мг ва 50 мг учун мувофиқ 1,5, 2,0 ва 2,5 log10 ни ташкил қилган. Бу вирусларга қарши жавоб 50 мг долутегравир қабул қилган гуруҳ пациентларида охириги доза қабул қилинган вақтдан бошлаб, 3-4 кун давомида сақлаб турилган.

Хужайра культурасидаги вирусларга қарши фаоллик

ОИТВ-1 BaL штамми ёки ОИТВ-1 NL432 штамми билан инфекцияланган периферик қоннинг моноклеар хужайраларида (ПКМХ), долутегравир учун мувофиқ 0,51 нМ ва 0,53 нМ га тенг IC50 (репликацияни 50% га ингибиция қилувчи концентрация) олинган. ОИТВ-1 IIIВ штамми билан инфекцияланган ва 4 ёки 5 кун давомида долутегравир билан инкубацияланган МТ-4 хужайраларида, 0,71 ва 2,1 нМ га тенг IC50 олинган.

Интегразани кодлаш жойидан фойдаланиш билан вирусли интегразанинг сезгирлигини ўрганиш таҳлилида 13 клиник фарқланувчилардан В кичик тури изолятларида

долутегравир 0,52 нМ ўртача IC50 ли лаборатория штаммига нисбатан ўхшаш фаоллик билан, вирусларга қарши фаоллик намоён қилган.

ОИТВ-1 нинг 24 клиник изолятларидан [М гуруҳ (А, В, С, D, Е, F ва G) ва О гуруҳи], шунингдек ОИТВ-2 нинг 3 клиник изолятларидан ташкил топган ПҚМХ панелидаги таҳлилда, ўртача геометрик IC50 0,20 нМ ни ташкил қилган, IC50 қиймати эса ОИТВ-1 учун 0,02 дан 2,14 гача ўзгариб турган, шу вақтнинг ўзиде ОИТВ-2 изолятлари учун ўртача геометрик IC50 0,18 нМ ни ташкил қилган, IC50 қиймати эса 0,09 дан 0,61 нМ гача ўзгариб турган.

Бошқа вирусларга қарши препаратлар билан биргаликдаги вирусларга қарши фаоллиги

ОИТВ га нисбатан типик вирусларга қарши фаоллиги бўлган биронта дори препарати долутегравирга антагонизм намоён қилмаган (*in vitro* баҳолаш штамми тартибда танланган ставудин, абакавир, эфавиренз, невирапин, лопинавир, ампренавир, энурфидатид, маравирок, адефовир ва ралтегравир билан бирга ўтказилган). Бундан ташқари, ОИТВ га нисбатан типик фаоллиги вирусларга қарши препаратлар (рибавирин) долутегравирнинг фаоллигига деярли таъсир самара кўрсатмаган.

Қон зардобига ва одам қон зардоби оқсилларига таъсири

In vitro шароитидан тадқиқотлар 100% одам қони зардоби бўлганда долутегравирнинг IC50 қийматини 75 баробар ўзгаришини тасдиқлаган (экстраполяция усули ёрдамида), оқсилнинг боғланиш жойи (РА- IC90) билан тўғирланган IC50 эса, ПҚМХ да 64 нг/мл ни ташкил қилган. Илгари интеграза ингибиторларини олмаган пациентларда 50 мг бир марталик доза қўллангандан кейин долутегравирнинг турғун концентрацияси белгиланган РА- IC90 дан 19 марта юқори бўлган 1,20 мкг/мл концентрацияни ташкил қилган.

***In vitro* шароитда чидамлилиқ**

ОИТВ-1 ёввойи турининг изолятлари. ШВ штаммининг 112-кунлик пассажи давомида долутегравирга юқори чидамли вируслар аниқланмаган, интеграза генининг консерватив позицияларидаги S153Y ва S153F алмаштиришлари бўлган вирусларнинг чидамли гуруҳларида олинган максимал 4,1-каррали ўзгариш кузатилган. Долутегравир мавжудлигида ОИТВ-1 ёввойи тури NL432 штаммини пассажи 56 куни E92Q (ўзгариш карраси (ЎК) = 3,1 бўлган қайта экилган вирус гуруҳи) ва G193E (ЎК= 3,2 бўлган қайта экилган вирус гуруҳи) алмашиниш селекциясига олиб келган. Долутегравир мавжудлигида ёввойи тур вирусларнинг В, С, ва А/Г кичик турларини қўшимча пассажи R363K, G118R ва S153T селекциясига олиб келган.

Чидамли штаммларга нисбатан вирусларга қарши фаоллик. Қайтар транскриптаза ингибиторлари (ҚТИ) ва протеаза ингибиторларига (ПИ) чидамли штаммлар: долутегравир 2 нонуклеозидли (НН)-ҚТИ-чидамли, 3 нуклеозидли (Н)-ҚТИ-чидамли ва 2 ПИ-чидамли ОИТВ-1 мутант клонлари (1 уч ва 1 олти марталик резистентликка эга бўлган), ёввойи штаммлар билан солиштирганда бир хил фаоллик намоёниш қилган.

Интеграза ингибиторларига чидамли ОИТВ-1 штаммлари. Интеграза ингибиторларига чидамли (28 бир алмашиниш билан ва 32 2 ёки кўпроқ алмашинишлар билан) ОИТВ-1 нинг 60 мутант изолятлари, йўналтирилган мутагенез йўли билан ёввойи тури NL432 штамми вирусидан олинган. Долутегравир бир алмашинишли интеграза ингибиторларига чидамли, шу жумладан T66A/I/K, E92Q/V, Y143C/H/R, Q148H/K/R N155H 28 мутант вируслардан 27 га нисбатан ЎК ≤5 ли ОИТВ га қарши вирусларга қарши фаоллик (сезгирлик) намоёниш қилган, шу вақтнинг ўзиде ралтегравир ва элвитегравир учун у мувофиқ 17/28 ва 11/21 ЎК ≤5 ли тестланаётган мутантли вирусларга нисбатан намоён бўлган. Бундан ташқари, 2 ёки кўпроқ алмашинишлари бўлган интеграза ингибиторларига чидамли 32 мутантли вируслардан 32 дан 23 таси долутегравир учун, ралтегравир учун 32 дан 4 таси учун ва элвитегравир учун 25 тестланаётган вируслардан 2 таси учун ЎК ≤5 ли билан солиштирганда, ЎК ≤5 намоёниш қилган.

Интеграза ингибиторларига чидамли ОИТВ-2 штаммлари. Вируслар ОИТВ-2 инфекцияланган пациентлардан ажратиб олинган ОИТВ-2 изолятларини йўналтирилган мутагенез йўли билан олинган, улар ралтегравир олганлар ва уларда даволашнинг

вирусологик самарасизлиги аниқланган. Умуман олганда ОИТВ-2 да ЎК ОИТВ-1 ЎК билан ўхшаш бўлган, улар мутацияларнинг ўхшаш тўпламида кузатилган. Долутегравирнинг ЎК ОИТВ-2 вирусларига (S163D, G140A/Q148R, A153G/N155H/S163G ва E92Q/T97A/N155H/S163D) қарши ≤ 5 ни ташкил қилган; E92Q/N155 учун долутегравирнинг КЎ 8,5 ни ташкил қилган, G140A/Q148R учун эса долутегравирнинг КЎ 17 ни ташкил қилган. Долутегравир, ралтегавир ва элвитегравир S163D ли йўналтирилган мутацияли ОИТВ-1 га қарши ва ёввойи турга қарши бир хил фаоллик намоён қилган, ОИТВ-2 нинг қолган мутантли вируслари учун реалтегравирнинг ЎК диапазонлари 6,4-420, элвитегравирнинг ЎК диапазонлари эса 22-640 ни ташкил қилган.

Ралтегравир билан даволашни вирусологик самарасизлиги бўлган пациентлардаги клиник изолятлар. Ралтегравирга генотипик ва фенотипик чидамлилиги бўлган 30 клиник изолятларда (ЎК медианаси ≥ 81) долутегравирга (ЎК медианаси 1,5) сезгирлик Monogram Biosciences PhenoSense таҳлил усулида текширилган. Алмашилиш G140S + Q148H позицияларда бўлган изолятлар учун долутегравирнинг ЎК медианаси 3,75; G140S + Q148R - 13,3; T97A + Y143R - 1,05 ва N155H - 1,37 ни ташкил қилган.

Ралтегравир олган пациентлардан олинган ралтегравирга чидамли етти юз беш изолятлар, Monogram Biosciences PhenoSense таҳлил усули ёрдамида долутегравирга сезгирликка текширилган. Долутегравир 705 изолятлардан долутегравирнинг КЎ 93,9% га нисбатан 10 ёки ундан камроқни ташкил этган, бунда интегграза томонидан занжирни олиб ўтилишини ингибиторларига (INSTI) резистент 184 изолятлардан 16 (9%) да ва INSTI га резистентлиги бўлган Q148 + ≥ 2 алмашилишли 92 клиник изолятлардан 25 (27%) да 10 баробардан ортик ўзгариш кузатилган.

***In vivo* резистентлик**

Интеграза ингибиторларини (ИИН) қабул қилмаган пациентлар

Илгари даволанмаган, Тивикай препаратини 50 мг дозада суткада 1 марта қабул қилган пациентларда (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE ва FLAMINGO тадқиқотлари), ИИН га резистентлиги ёки қайтар транскриптазининг нуклеозидли ингибиторлари (КТНИ) қўллаб асосий даволаш билан боғлиқ чидамлилиги билан боғлиқ мутациялари аниқланмаган. SAILING тадқиқотида Тивиквай препаратини ва илгари ИИН қабул қилмаган пациентларда (долутегравир гуруҳида $n = 354$) даволаш билан боғлиқ бўлган ИИН га чидамлилиги 48 ҳафтада долутегравир олган вирусологик самарасизлиги бўлган 17 пациентлардан 4 нафарида кузатилган. Бу 4 пациентлардан 2 нафарида максимал ЎК 1,93 интегграза генида R263K ни ноёб алмашилиши кузатилган, 1 пациентда максимал КЎ 0,92 бўлган интегразани V151V/1 ни полиморф алмашилиши кузатилган, 1 пациентда тадқиқотни бошиданок интегразани мутацияси бўлган ва, тахмин қилинишича, у илгари ИИН олган ёки ИИН га чидамли вирус билан инфекцияланган бўлган (*Клиник тадқиқотлар бўлимига қаранг*).

Интеграза ингибиторларига чидамлилиги бўлган пациентлар

ИИН га чидамлилиги бўлган пациентларда Тивикай препарати (плюс оптималлаштирилган асосли даволаш) VIKING-3 тадқиқотларда ўрганилган. 24 ҳафтагача 183 пациентдан 36 тасида протокол билан белгиланган вирусологик самарасизлик (PDVF) аниқланган. Улардан 32 пациентда таҳлил учун дастлабки ва PDVF-чидамлилиги бўйича жуфт маълумотлар бўлган, ва 17/32 тасида (53%), даволаш билан боғлиқ бўлган мутациялар аниқланган. Қуйидаги даволаш билан боғлиқ бўлган мутациялар ёки мутацияларнинг қўшилиши кузатилган: L74L/M ($n=1$), E92Q ($n=2$), T97A ($n=9$), E138K ($n=8$), G140S ($n=2$), Y143H ($n=1$), S147G ($n=1$), Q148H/K/R ($n=4$), N155H ($n=1$) ва E157E/Q ($n=1$). Даволаш билан боғлиқ вируснинг мутациялари бўлган 17 пациентлардан 14 нафарида, олдиндан ёки анамнезида Q148 мутация бўлган.

Яна беш нафар пациентларда 24 ва 48 ҳафтalar орасида PDVF-чидамлилиги аниқланган, бу 5 пациентдан 2 нафарида даволаш билан боғлиқ мутациялар бўлган. Даволаш вақтида юз бергани аниқланган мутациялар ёки мутацияларни қўшилиши L741 ($n=1$), N155H ($n=2$) бўлган.

VIKING-4 тадқиқотида ТИВИКАЙ препарати (шу билан бирга оптималлаштирилган асосий терапия кўшилганда) скринингда 30 нафар пациентда аниқланган ИИн га бирламчи генотипик чидамлилиги бўлган пациентларда ўрганилган. Даволаш вақтида юз берган, бу тадқиқотда кузатиладиган мутациялар, VIKING-3 тадқиқотида кузатилган мутацияларга мувофиқ келган.

Электрокардиограмма (ЭКГ) кўрсаткичларига таъсири

Рандомизацияланган кесишган плацебо-назоратли клиник тадқиқотларда 42 нафар соғлом кўнгиллилар плацебони бир марталик дозасини, 250 мг долутегравирнинг суспензиясини (мувозанат ҳолатида таъсири суткада 1 марта 50 мг дозанинг таъсиридан тахминан 3 марта юқори) ва моксифлоксацин (400 мг, фаол назорат) тасодифий тартибда олганлар. Препарат қабул қилинганидан кейин 24 соат давомида Долутегравир QT интервалининг узайишини чақирмаган. ЭКГ нинг дастлабки кўрсаткичлари ва плацебони қабул қилиш бўйича мувофиқлаштирилгандан кейин, Fridericia (QTcF) формуласи бўйича мувофиқлаштиришга асосланган QT ни максимал ўртача ўзгариши 1,99 мс ни ташкил қилган (1-томонлама 95% ишонч интервали (ИИ) нинг юқори чегараси - 4,53 мс).

Буйрак функциясига таъсири

ТИВИКАЙ препаратини қон зардоби креатинин клиренсига (КК), йогексол билан синамада буйрак калава фильтрацияси тезлигига (КФТ) ва парааминогиппурат билан синамасида самарали буйрак плазма оқими (СБПО) таъсири, 37 соғлом кўнгиллилар иштирокидаги 3 параллел гуруҳларда очиқ рандомизацияланган плацебо-назоратли тадқиқотларда баҳоланган, улар Тивикай препаратини 50 мг дозада суткада 1 марта (n=12), 50 мг дозада суткада 2 марта (n=13), ёки суткада 1 марта плацебо (n=12) олганлар. Долутегравир қўлланганда даволашнинг биринчи ҳафтаси давомида КК ни клиник тадқиқотларда кузатилганга мувофиқ ўртача пасайиши аниқланган. Иккала дозаларда қабул қилинганда долутегравир КФТ ва СБПО га аҳамиятли таъсир кўрсатмаган. Бу маълумотлар клиник тадқиқотларда кузатилган креатининнинг биров ошиши, проксимал буйрак найчаларида органик катионларни 2 (ОСТ2) олиб ўтувчини нопатологик ингибиция қилиниши оқибатида юз бериши мумкинлигини тахмин қилиш имкониятини берувчи *in vitro* шароитдаги тадқиқотлари тасдиқлайди, бу креатинини буйрак найчалари орқали секрециясини белгилайди.

Фармакокинетикаси

Долутегравирнинг фармакокинетикаси соғлом кўнгиллилар ва ОИТВ-инфекцияланган пациентларда бир хил. Долутегравирнинг фармакокинетикасининг вариабеллиги пастдан ўртачагача ўзгариб туради. Соғлом кўнгиллилар иштирокидаги 1 фаза тадқиқотларида, иштирокчилар орасида вариация коэффиценти (CVb%) “концентрация-вақт” фармакокинетик эгри чизиғи ости майдони (AUC) учун ва максимал концентрация учун (C_{max}) турли тадқиқотларда ≈20 дан 40% гача, дозалаш интервали охирида (C_t) концентрация - 30 дан 65% гача ўзгарган. Иштирокчилар орасидаги долутегравирнинг вариабеллиги, соғлом кўнгиллилардагига қараганда, ОИТВ-инфекцияланганларда юқори бўлган. Фармакокинетик кўрсаткичларининг шахсий ўзгарувчанлиги (CVw%) индивидлар орасидаги ўзгарувчанликдан паст бўлган.

Сўрилиши

Ичга қабул қилингандан кейин долутегравир тез сўрилади, максимал концентрацияга (T_{max}) эришиш вақти медианаси, препаратнинг дозаси плёнка қобик билан қопланган таблеткалар шаклида қабул қилинганидан кейин 2-3 соатни ташкил қилади. Долутегравир фармакокинетикасининг тўғри пропорционаллиги доза ва дори шаклига боғлиқ. ТИВИКАЙ препарати таблеткаларда ичга қабул қилинганидан кейин плазма экспозициясини 2 мг дан 100 мг гача бўлган камроқ дозага боғлиқ ошиши билан умуман тўғри пропорционал бўлмаган фармакокинетикасни намоён қилган, лекин 25 мг дан 50 мг гача бўлган дозалар чегараларда долутегравир экспозициясини ошиши дозага прапорционал бўлган.

ТИВИКАЙ препаратини овқат қабул қилишдан қатъий назар қабул қилиш мумкин. Овқат долутегравирнинг сўрилиш даражасини оширади ва тезлигини пасайтиради.

Долутегравирнинг биокираолишлиги овқатнинг таркибига боғлиқ: ёғларнинг миқдори паст, ўртача ва юқори бўлган овқат қабул қилинганда долутегравирнинг $AUC_{0-\infty}$ 33%, 41% ва 66% га ошган, C_{max} 46%, 52% ва 67% га ошган. T_{max} оч қоринга қабул қилингандаги 2 соат билан солиштирилганда, мувофиқ 3, 4 ва 5 соатга узайган. Ушбу ошишлар клиник аҳамиятга эга эмас.

Долутегравирнинг мутлоқ биокираолишлиги аниқланмаган.

Тақсимланиши

In vitro шароитда олинган маълумотларга мувофиқ, долутегравир қон плазмаси оксиллари билан аҳамиятли даражада (тахминан 99,3%) боғланади. Суспензия ичга қабул қилгандан кейин тақсимланишини кўринишича ҳажми (Vd/F) тахминан 12,5 л ни ташкил қилади. Долутегравирнинг қон плазмаси оксиллари билан боғланиши концентрацияга боғлиқ бўлмаган. Радиофаол нишонланган препаратнинг қон ва плазмадаги концентрациясининг умумий нисбати 0,441-0,535 ни ташкил қилган, бу радиофаол нишонланган препаратни қоннинг хужайра компонентлари билан минимал боғланишини кўрсатади. Долутегравирнинг қон плазмасидаги эркин фракцияси соғлом кўнгиллиларда тахминан 0,2-1,1%, оғирлиги ўртача даражали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда 0,4-0,5%, оғир даражали буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда 0,8-1,0%, ва ОИТВ-1 инфекцияланган пациентларда 0,5% ни ташкил қилади.

Долутегравир орқа мия суюқлигига (ОМС) ўтади. Илгари даволанмаган, 16 ҳафта давомида долутегравир ва абакавир/ламивудин схемасини олган 12 нафар пациентда, долутегравирнинг ОМС ўртача концентрацияси 3,7 дан 23,2 нг/мл чегара билан 2-нчи ҳафтада 15,4 нг/мл ва 16-нчи ҳафтада 12,6 нг/мл ни ташкил қилган (плазмадаги боғланмаган концентрация билан солиштирилган). Долутегравирнинг ОМС ва қон плазмасидаги концентрациясининг нисбати 0,11 дан 2,04% гача ўзгарган. Долутегравирнинг ОМС концентрацияси IC_{50} дан ошган, бу ОМС ОИТВ-1 РНК концентрациясини дастлабки концентрация билан солиштирилганда, 2 ҳафта даволашдан кейин 2,2 log га ва 16 ҳафта даволашдан кейин 3,4 log га ўртача пасайишини тасдиқлайди.

Долутегравир эркалар ва аёлларнинг жинсий йўлларида аниқланади. Цервиковагинал суюқлик, цервикал ва вагинал тўқималардаги АУС мувозанат ҳолатидаги қон плазмасидаги кўрсаткичлар 6-10% ни ташкил қилган. Уруғ суюқлигидаги АУС 7% ни, тўғри ичак тўқималарида эса - қон плазмасидаги мувозанат ҳолатда худди шундай кўрсаткичнинг 17% ни ташкил қилган.

Метаболизми

Долутегравир асосан уридин-дифосфатглюкуронозилтрансфераза (УДФ-ГТ1А1) СҮР3А изоферментнинг аҳамиятсиз компоненти билан метаболизмга учрайди (одамларда баланс массасини текширишда умумий қабул қилинган дозанинг 9,7%). Долутегравир қон плазмасида айланиб юрувчи асосий бирикма ҳисобланади. Долутегравир ўзгармаган ҳолда буйрак орқали оз миқдорда (дозанинг $\leq 1\%$) чиқарилади. Ичга қабул қилинган умумий дозанинг 53% ўзгармаган ҳолда аҳлат билан чиқарилади. Бу, дори препаратини тўлиқ ёки қисман нотўлиқ сўрилиши ёки кейинчалик ичакда дастлабки ҳосил бўлиши парчаланиб кетиши мумкин бўлган глюкуронид конъюгатни сафро билан чиқарилиши билан тушунтирилиши маълум эмас. 31% буйрак орқали долутегравирнинг глюкурониди эфири (умумий дозанинг 18,9%), N-деалкилланган метаболити (умумий дозанинг 3,6%) ва бензил углероднинг оксидланиши йўли билан ҳосил бўлган метаболити (умумий дозанинг 3,0%) шаклида чиқарилади.

Чиқарилиши

Долутегравирни ярим чиқарилишининг якуний даври тахминан 14 соатни, кўринарли клиренси (CL/F) эса – соатига 0,56 л ни ташкил қилади.

Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари

Болалар

ОИТВ-1 инфекцияланган илгари антиретровирусли даволаш олган 23 болалар ва 12 ёшдан 18 ёшгача бўлган ўсмирларни ўз ичига олган педиатрик тадқиқотда, 10 нафар болалардаги

долутегравирнинг фармакокинетикасини маълумотлари, Тивикай препаратини суткада 1 марта 50 мг дозада қабул қилиш, болалар ва ўсмирларда долутегравирнинг экспозициясини, Тивикай препаратини суткада 1 марта 50 мг дозада олган катталардагидек экспозицияга олиб келган (1-жадвалга қаранг).

1 жадвал. Болаларда фармакокинетик кўрсаткичлар (n=10)

Ёш/тана вазни	Тивикай препаратининг дозаси	Долутегравирнинг фармакокинетик параметрларини баҳолаш ўртача геометрик (КВ%)		
		AUC ₍₀₋₂₄₎ мкг.соат/мл	C _{max} мкг/мл	C ₂₄ мкг/мл
12 ёшдан <18 ёшгача ≥40 кг ^a	50 мг суткада 1 марта ^a	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

^a тана вазни 37 кг бўлган бир пациент суткада 1 марта 35 мг олган.

Кекса ёшли пациентлар

Долутегравирнинг ОИТВ-1 билан инфекцияланган катталарда олинган маълумотлардан олинган популяцион фармакокинетик таҳлил, долутегравирнинг фармакокинетик параметрларига ёшнинг клиник аҳамиятли таъсири йўқлигини кўрсатади.

65 ёшдан ошган пациентларда долутегравирнинг фармакокинетикаси маълумотлари чекланган.

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентлар

Ўзгармаган таъсир этувчи модданинг буйрак клиренси долутегравирнинг чиқарилишини иккинчи даражали йўли ҳисобланади. Оғир даражали буйрак етишмовчилиги (КК <30 мл/мин) бўлган пациентларда долутегравирнинг фармакокинетикасини тадқиқотлари ўтказилган. Оғир даражали буйрак етишмовчилиги (КК <30 мл/мин) бўлган пациентлар ва соғлом кўнгиллилар орасида клиник аҳамиятли фармакокинетик фарқлар кузатилмаган. Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Долутегравир диализда бўлган пациентлар гуруҳида текширилмаган, шунга қарамай, фармакокинетикасида фарқлар кутилмайди.

Жигар етишмовчилиги бўлган пациентлар

Долутегравир метаболизмга учрайди ва асосан жигар орқали чиқарилади. Ўртача даражали жигар етишмовчилиги (Чайлд-Пью шкаласи бўйича В синфи) бўлган 8 пациентлар ва 8 соғлом кўнгиллилар қиёсланган тадқиқотда, иккала гуруҳларда долутегравирнинг 50 мг бир марталик дозасининг таъсири бир хил бўлган. Оғирлиги енгил ёки ўртача даражали жигар етишмовчилиги бўлган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Долутегравирнинг фармакокинетикасига оғир даражали жигар етишмовчилигининг таъсири ўрганилмаган.

Дори препаратларни метаболизмга учратувчи ферментлар полиморфизми

Дори воситаларини метаболизмга учратувчи ферментларнинг кўп учрайдиган полиморфизми долутегравирнинг фармакокинетикасини клиник аҳамиятли даражада ўзгартириши юзасидан исботлар йўқ. Соғлом кўнгиллилар ва УДФ-ГТ1А1 генотиплари бўлган пациентлар (n=7) иштирокидаги (уларда долутегравирнинг кучсиз метаболизи аниқланган) клиник тадқиқотларда олинган фармакогеномли намуналарни ишлатиш билан мета-таҳлилда, УДФ-ГТ1А1 орқали нормал метаболизм билан ассоциацияланган генотиплари бўлган пациентлар (n=41) билан солиштирилганда, долутегравирнинг клиренси 32% га пасайган, АУС эса 46% га юқори бўлган. СҮР3А4, СҮР3А5 ва NR112 изоферментларнинг полиморфизми долутегравирнинг фармакокинетикасини фарқлари билан боғлиқ бўлмаган.

Жинс

Соғлом кўнгиллилар иштирокидаги (эркаклар n=17, аёллар n=24) тадқиқотларда олинган маълумотлар асосида, долутегравирнинг экспозицияси эркакларга қараганда аёлларда бироз юқори (тахминан 20% га) эканлиги аниқланган. Катта пациентлар иштирокидаги

клиник тадқиқотларнинг IIb Фазаси ва III Фазасида олинган умумлаштирилган фармакокинетик маълумотларни ишлатиш билан популяцион фармакокинетик таҳлил, долутегравирнинг фармакокинетикасига жинснинг клиник аҳамиятли таъсирини кўрсатмаган.

Ирқий мансублик

Катта пациентлар иштирокидаги клиник тадқиқотларнинг IIb Фазаси ва III Фазасида олинган умумлаштирилган фармакокинетик маълумотларни ишлатиш билан популяцион фармакокинетик таҳлил, долутегравирнинг фармакокинетикасига ирқий мансубликнинг клиник аҳамиятли таъсирини кўрсатмаган. Япония вакиллари ичга бир марта қабул қилгандан кейин долутегравирнинг фармакокинетикаси ғарб халқларидаги (АҚШ вакиллари) фармакокинетикага ўхшашлиги исботланган.

ОИТВ ва В ёки С гепатити коинфекцияси

Популяцион фармакокинетик таҳлил, С гепатити вируси коинфекциясини долутегравирнинг таъсирига клиник аҳамиятли самара кўрсатмаслигини намоён этган. В гепатити коинфекцияси бўлган пациентлар ҳақида маълумотлар чекланган.

Клиник тадқиқотлар

Илгари антиретровирусли даволаш олмаган пациентлар

Илгари антиретровирусли даволаш олмаган ОИТВ-инфекцияланган пациентлардаги долутегравирнинг самарадорлиги ҳақидаги маълумотлар, икки рандомизацияланган, халқаро, икки томонлама яширин, фаол назоратли SPRING-2 (ING113086) (96 ҳафта давомида олинган маълумотлар) тадқиқотларида ва SINGLE (ING114467) тадқиқотларида олинган натижаларга асосланган. Уларни, 96 ҳафтали фаол назоратли очик FLAMINGO (ING114467) тадқиқотининг натижалари ва SINGLE тадқиқотининг очик фазасидан 144 ҳафтагача бўлган даврда олинган қўшимча маълумотлар қўллаб-қувватлайди.

SPRING тадқиқотда 822 ОИТВ-1 инфекцияланган илгари антиретровирусли даволаш (АРД) олмаган катта пациентлар энг камида бир доза ТИВИКАЙ препаратини 50 мг суткада 1 марта ёки ралтегравир (RAL) 400 мг суткада 2 марта, икки қайтар транскриптазининг нуклеозидли ингибиторларининг (ҚТНИ) (абакавир/ламивудин (ABC/ЗТС) ёки тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC)) фиксацияланган дозаларини асосий даволаш фониди олганлар. Тадқиқотни бошлаш вақтида пациентлар ўртача 36 ёшли бўлган, 14% пациентлар аёл жинсли бўлган, 15% европа ирқига мансуб бўлган, 12% В ва/ёки С гепатити коинфекцияси бўлган ва 2% да С синфи комплемент боғлиқ цитотоксиклик (КБЦ) бўлган; бу характеристикалар даволаш гуруҳлари орасида ўхшаш бўлган.

SINGLE тадқиқотда 833 нафар пациент рандомизацияланган ва энг камида бир доза ТИВИКАЙ препаратини 50 мг суткада 1 марта ёки фиксацияланган мажмуада абакавир/ламивудин (ТИВИКАЙ + ABC/ЗТС) қўшиб ёки фиксацияланган дозали эфавиренз - тенофовир - эмтрицитабин мажмуасини (EFV/TDF/FTC) олганлар. Тадқиқотни бошлаш вақтида пациентлар ўртача 35 ёшли бўлган, 16% пациентлар аёл жинсли бўлган, 32% европа ирқига мансуб бўлган, 7% пациентларда С гепатити коинфекцияси бўлган ва 4% да С синфи комплемент боғлиқ цитотоксиклик (КБЦ) бўлган; бу характеристикалар даволаш гуруҳлари орасида ўхшаш бўлган.

SPRING-2 ва SINGLE тадқиқотларда даволашнинг 48 ҳафтасида бирламчи якуний нуқта ва бошқа натижалар (шу жумладан асосий дастлабки ковариантлар бўйича натижалар)

2-жадвалда келтирилган.

**2-жадвал. SPRING-2 ва SINGLE тадқиқотларида 48 ҳафтадан кейинги
рандомизирланган даволашнинг вирусологик натижалари
(моментал акс этиш алгоритми)**

	SPRING-2		SINGLE	
	ТИВИКАЙ 50 мг сутка- да 1 марта + 2 ҚТНИ N=411	RAL 400 мг суткада 2 марта + 2 ҚТНИ N=411	ТИВИКАЙ 50 мг + ABC/3ТС суткада 1 марта N=411	EFV/TDF/FTC суткада 1 марта N=419
<50 ОИТВ-1 РНК нусха/мл*	88%	85%	88%	81%
Даволаш турлари орасидаги фарқлар*	2,5% (95% ДИ:-2,2%, 7,1%)		7,4% (95% ДИ: 2,5%, 12,3%)	
Вирусологик жавоб йўқ**	5%	8%	5%	6%
48 ҳафталик вақт оралиғи да вирусологик жавоб йўқ	7%	7%	7%	13%
Сабаблар				
Ноҳуш кўриниш ёки ўлим сабабига кўра синалаётган препаратни текширишни/ қўллашни тўхтатиш***	2%	1%	2%	10%
Бошқа сабабларга кўра синалаётган препаратни текширишни/ қўллашни тўхтатиш****	5%	6%	5%	3%
Вақт интервалида маълумот лар йўқ, лекин текшириш- лар давом этмокда	0	0	0	≤1
ОИТВ-1 РНК ≤50 нусха/мл дастлабки ковариантлар бўйича				
Қон плазмасидаги дастлабки даража (нусха/мл) вирус концентрацияси	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)	n / N (%)
≤ 100,000	267/297 (90%)	264/295(89%)	253 280 (90%)	238/288 (83%)
> 100,000	94/114 (82%)	87/116 (75%)	111/134 (83%)	100/131 (76%)
CD4 + (хужайралар/мм³) дастлабки сони				
< 200	43/55 (78%)	34/50 (68%)	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 дан < 350 гача	128/144 (89%)	118/139(85%)	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥ 350	190/212 (90%)	199/222 (90%)	176/194 (91%)	164/198 (83%)
ҚТНИ билан асосий даволаш				
ABC/3ТС	145/169 (86%)	142/164 (87%)	N/A	N/A
TDF/FTC	216/242 (89%)	209/247 (85%)	N/A	N/A

Жинс				
Эркаклар	308/348 (89%)	305/355 (86%)	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Аёллар	53/63 (84%)	46/56 (82%)	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Ирқий мансублик				
Европа ирқи мансублар	306/346 (88%)	301/352 (86%)	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Афро-америкаликлар/ африкаликлар/бошқалар	55/65 (85%)	50/59 (85%)	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Ёш (йиллар)				
<50	324/370 (88%)	312/365 (85%)	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	37/41 (90%)	39/46 (85%)	45/53 (85%)	36/44 (82%)
<p>Изоҳ:</p> <p>*стратификациянинг дастлабки омили бўйича тўғриланган.</p> <p>**АТ (АТ-асос тартиб) синфини янгисига ўзгартирган ёки АТ ни протоколга тўғри келмайдиганга ўзгартирган пациентлар ёки 48-нчи ҳафтагача самарасизлиги туфайли (фақат SPRING-2 учун), самарадорлиги бўлмаганлиги ёки йўқолиши оқибатида 48-нчи ҳафтагача даволашни тўхтатган пациентлар ва 48-нчи ҳафтадаги оралик вақтда ≥ 50 нусхага эга бўлган пациентларни ўз ичига олади.</p> <p>***1-нчи кундан 48-нчи ҳафтадаги ораликни харқандай вақтида нохуш кўринишлар ёки ўлим туфайли даволашни тўхтатган пациентларни ўз ичига олади, агарда у 48-ни ҳафтадаги оралик вақтида даволаш бўйича вирусологик маълумотлар бўлмаганлигига олиб келган бўлса.</p> <p>****розиликни қайтариб олиш, кейинги кузатув учун йўқотиш, бошқа жойга кўчиб ўтиш, протоколдан четлашиш каби сабабларни ўз ичига олади.</p> <p>Изоҳ: ABC/ЗТС = абакавир 600 мг, ламивудин 300 мг Кивекса/Эпизикнинг фиксацияланган дозалари (ФКД) билан мажмуа кўринишида EFV/TDF/FTC = эфавиренз 600 мг, тенофовир 300 мг, эмтрицитабин 200 мг Атрипла ФКД кўринишида N = ҳар бир гуруҳдаги пациентлар миқдори</p>				

SPRING-2 тадқиқотида 96 кундан кейин долутегравир гуруҳида (81%) виремиянинг супрессияси (ОИТВ-1 РНК ≤ 50 нусха/мл), ралтегравир гуруҳидаги (76%) супрессия кўрсаткичидан кам бўлмаган. CD+ Т-хужайралар сони ўзгаришини ўртача кўрсаткичи дастлабки босқич билан солиштирилганда 48 ҳафтадан кейин ТИВИКАЙ препарати олган гуруҳда ва ралтегравир гуруҳида 230 хужайра/мм², шунингдек 96 ҳафтадан кейинги долутегравир гуруҳида, ралтегравир гуруҳидаги 264 хужайра/мм² билан солиштирилганда 276 хужайра мм² ни ташкил қилган.

SINGLE тадқиқотида 48 ҳафтада виремия супрессиясининг кўрсаткичи (ОИТВ-1 РНК ≤ 50 нусха/мл), бирламчи таҳлил асосида ($p=0,003$) ТИВИКАЙ + ABC/ЗТС гуруҳида 88% ташкил қилган, бу гуруҳидаги кўрсаткичдан (81%) юқори бўлган. 96 ҳафтада виремиянинг супрессияси сақланган, ТИВИКАЙ + ABC/ЗТС гуруҳида (80%) самарадорлик EFV/TDF/FTC гуруҳига (72%) қараганда юқори бўлган, даволаш турлари орасидаги фарқ 8,0 (2,3; 13,8) ни ташкил қилган, $p=0,006$. SINGLE тадқиқотда 48 ҳафтадан кейин CD+ Т-хужайралар сонининг ўзгаришини мувофиқлаштирилган ўртача кўрсаткичи, дастлабки даража билан солиштирилганда ТИВИКАЙ + ABC/ЗТС олган пациентлар гуруҳида 267 хужайра/мм² ва EFV/TDF/FTC гуруҳида 208 хужайра/мм² ни ташкил қилган.

Мувофиқлаштирилган фарқлар ва 95% ИИ 58,9 (33,4; 84,4) ни ташкил қилган, $p=0,001$ (стратификациянинг дастлабки омиллари бўйича тўғриланган такрорий ўлчашлар модели: бошқа омиллар орасида ОИТВ-1 РНК ва CD+ Т-хужайраларнинг дастлабки сони). Ушбу таҳлил олдиндан аниқланган ва кўпсонлиги бўйича мувофиқлаштирилган. SINGLE

тадқиқотда 48 ҳафтадан кейин виремия супрессиясига эришишнинг ўртача вақти ТИВИКАЙ + АВС/ЗТС олган пациентлар гуруҳида 28 кунни ва EFV/TDF/FTC гуруҳида 84 кунни ташкил қилган $p=0,0001$. Ушбу таҳлил олдиндан аниқланган ва кўпсонлиги бўйича мувофиқлаштирилган.

SPRING-2 тадқиқотда бўлгани каби, SINGLE тадқиқотида ҳам даволашнинг турли кўринишларида виремиянинг супрессияси (ОИТВ-1 РНК ≤ 50 нусха/мл) дастлабки характеристикалар (жинс, ирқий тааллуқлик ва ёш) орасида бир хил бўлган.

SINGLE ва SPRING-2 тадқиқотларида 96 ҳафтадан кейин долутегравирни ўз ичига олган даволаш гуруҳларида ИНИ га чидамлилиги бўлган ёки асосий даволаш олиш вақтида пайдо бўлган чидамлилиқда мутациялар аниқланган эмас.

SPRING-2 тадқиқотда ралтегравир гуруҳидаги тўрт пациентда, ҚТНИ чақирган асосий мутациялар пайдо бўлган, ва бир пациентда ралтегравирга чидамлилиқ ривожланган; SINGLE тадқиқотда EFV/TDF/FTC гуруҳидаги олти пациентда ҚТНИ га чидамлилиқ билан боғлиқ бўлган мутациялар пайдо бўлган, бир пациентда эса ҚТНИ чақирган асосий мутация пайдо бўлган.

Очиқ ва фаол назоратли FLAMINGO (ING114915) тадқиқотида ОИТВ-1 билан инфекцияланган илгари антиретровирусли даволаш қабул қилмаган 484 нафар катта пациентлар ТИВИКАЙ препаратини суткада бир марта 50 мг бир марталик дозасини ёки дарунавир/ритонавирни (DRV/r) 800 мг/100 мг суткада бир марта олиш учун рандомизацияланган, иккала ҳолатда ҳам фиксацияланган дозада икки ҚТНИ билан даволаш фонида (АВС/ЗТС, ёки TDF/FTC). Пациентлар ёшининг дастлабки медианаси 34 ёш, 15% аёл жинсли, 28% европа ирқига мансуб бўлмаган, 10% В ва/ёки С гепатити билан инфекцияланган, ва 3% С синфи Комплементга Боғлиқ Цитотоксиклик бўлган; бу характеристикалар даволаш гуруҳлари орасида ўхшаш бўлган. 48 ҳафтада ТИВИКАЙ гуруҳида (90%) виремия супрессияси (ОИТВ-1 РНК \leq нусха/мл) DRV/r гуруҳидагига (83%) қараганда яққолроқ бўлган. Улуши ва 95% ИИ бўйича тўғриланган фарқ 7,1% (0,9; 13,2) ни ташкил қилган, $p=0,025$. ТИВИКАЙ препарати ёки DRV+RTV билан даволаш гуруҳи пациентларида даволаш вақтида пайдо бўлган, ИИН, ПИ ёки ҚТНИ га резистентликка олиб келувчи бирламчи мутациялар кузатилган.

Барқарор вирусологик жавоб SPRING-1 (ING112276) тадқиқотида намоён қилинган, унда 96 ҳафтадан кейин ТИВИКАЙ препаратини суткада бир марта 50 мг дозада олган ($n=51$) 88% пациентлада РНК ОИТВ-1, эфавиренз гуруҳидаги ($n=50$) пациентлардаги 72% билан солиштирганда ≤ 50 нусха/мл ни ташкил қилган. ТИВИКАЙ препаратини суткада бир марта 50 мг дозада қўлланганда, 96 ҳафта давомида ИНИ резистентлик чақирган, ёки асосий даволаш фонида пайдо бўлган резистентлик чақирган мутациялар аниқланган эмас.

Антиретровирус препаратларни қабул қилган пациентлар (ва интеграза ингибиторларини қабул қилмаган пациентлар)

SAILING (ING111762) халқаро кўпмарказли икки томонлама яширин тадқиқотда ОИТВ-1 билан инфекцияланган илгари антиретровирусли даволаш олмаган 719 нафар катта пациентлар гуруҳларга рандомизацияланган ва суткада бир марта 50 мг ТИВИКАЙ препарати ёки суткада икки марта 400 мг ралтегравир олганлар, тадқиқотчи танлаган асосий тартиб (АТ) 2 препаратдан ташкил топган (камида бир бутунлай фаол моддани ўз ичига олган). Дастлабки босқичда пациентларнинг ёши 43 ни ташкил қилган, 32% пациентлар аёл бўлган, 50% европа ирқига мансуб бўлмаган, 16% В ва/ёки С гепатити вируслари коинфекцияси бўлган, 46% да эса С синфи комплементга боғлиқ цитотоксиклик (КБЦ) бўлган. Барча пациентларда энг камида антиретровирусли даволашнинг (АРД) икки синфига чидамлилиқ, 49% пациентларда эса дастлабки даражада АРД энг камида уч синфига чидамлилиқ бўлган.

SAILING тадқиқотдаги 48 ҳафтадан кейинги натижалар (шу жумладан асосий дастлабки ковариантлар бўйича натижалар) 3-жадвалда берилган.

3-жадвал. SAILING тадқиқотида 48 ҳафтадан кейинги рандомизацияланган даволашнинг вирусологик натижалари (дархол акс этиш алгоритми)

	SAILING	
	ТИВИКАЙ 50 мг суткада 1 марта + БР N=345**	RAL 400 мг суткада 2 марта + БР N=361**
<50 ОИТВ-1 РНК нусха/мл	71%	64%
Даволаш турлари орасидаги мувофиқлаштирилган фарқлар*	7,4% (95% ИИ: 0,7%; 14,2%)	
Вирусологик жавоб йўқ	20%	28%
48 ҳафталик вақт оралиғида вирусологик жавоб йўқ	9%	9%
<u>Сабаблар</u>		
Нохуш кўриниш ёки ўлим сабабига кўра синалаётган препаратни текширишни/ қўллашни тўхтатиш*	3%	4%
Бошқа сабабларга кўра синалаётган препаратни текширишни/ қўллашни тўхтатиш**	5%	4%
Вақт интервалида маълумотлар йўқ, лекин текширишлар давом этмоқда	2%	1%
ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл дастлабки ковариантлар бўйича		
Қон плазмасидаги дастлабки вирус юкламаси (нусха/мл) концентрацияси	n / N (%)	n / N (%)
≤50 000 нусха/мл	186 / 249 (75%)	180 / 254 (71%)
>50000 нусха/мл	65 / 105 (62%)	50 / 107 (47%)
CD4 + (хужайралар/мм³) дастлабки сони		
<50	33 / 62 (53%)	30 / 59 (51%)
50 дан <200 гача	77 / 111 (69%)	76 / 125 (61%)
200 дан <350 гача	64 / 82 (78%)	53 / 79 (67%)
≥350	77 / 99 (78%)	71 / 98 (73%)
Асосий тартиб		
Сезувчанликнинг фенотипик индекси* <2	70 / 104 (67%)	61 / 94 (65%)
Сезувчанликнинг фенотипик индекси*** =2	181 / 250 (72%)	169 / 267 (63%)
Сезувчанликнинг генотипик индекси*** <2	155 / 216 (72%)	129 / 192 (67%)
Сезувчанликнинг генотипик индекси*** =2	96 / 138 (70%)	101 / 169 (60%)
Асосий тартибдаги (БТ) DRV/г	143/214 (67%)	126/209 (60%)
DRV/г қўлланмаган ПИ(протеаза ингибитори)га бирламчи мутациялар борлигида DRV/г ни қўллаш ПИ га бирламчи мутациялар бўлмаганда DRV/г ни қўллаш	58/68 (85%)	50/75 (67%)
	50/72 (69%)	54/77 (70%)

Жинс		
Эркаклар	172/247(70%)	156/238(66%)
Аёллар	79/107(74%)	74/123(60%)
Ирқий мансублик		
Европа ирқига мансублар	133/178(75%)	125/175(71%)
Афро-америкаликлар/африкаликлар /бошқалар	118/175(67%)	105/185(57%)
Ёш (йиллар)		
< 50	196/296(73%)	305/355(86%)
≥ 50	55/85 (65%)	58/84 (69%)
ОИТВ кичик тури		
В кичик тури	173/241(72%)	159/277(65%)
С кичик тури	34/55 (62%)	29/48 (60%)
Бошқа****	43/57 (75%)	42/67 (63%)
<p>Изоҳ:</p> <p>*Стратификациянинг дастлабки омили бўйича тўғриланган.</p> <p>**4 пациент бир тадқиқот марказидаги маълумотларни тўлқонлиги сабабли бўйича самарадорлик тахлилидан чиқарилган.</p> <p>***Сезувчанликнинг фенотипик индекси (СФИ) ва сезувчанликнинг генотипик индекси (СГИ) билан АРД умумий сони ва АТ сифатида аниқланган, улар сезувчанликнинг фенотипик ёки генотипик текширишлари асосида вирусли изолятларнинг дастлабки сезувчанлиги билан характерланганлар. Асосий тартиб ≤2 АРД, энг камида бир бутунлай фаол восита билан, лекин n=11 СФИ 0, n=2 СФИ 3.</p> <p>****Бошқа кичик турларни қўшиб: мажмуавий (43), F1(32), A1(18), ФТ(14), қолган хаммаси <10.</p> <p>Изоҳ: АТ=асосий даволаш тартиби, RAL=ралтегравир, N=хар бир даволаш гуруҳидаги пациентлар сони.</p>		

SAILING тадқиқотда 48-чи ҳафтада Тивикай препарати гуруҳида виремия супрессияси (ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл) ралтегравир (64%) гуруҳига қараганда статистик юқори (71%) самарали бўлган (p=0,030). Виремия супрессияси (ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл) бўйича даволаш турлари орасидаги фарқлар, жинси, ирққа мансублиги ва ОИТВ кичик тури бўйича дастлабки гуруҳлар орасида бир хил бўлган. CD+ Т-хужайралар сонини ўртача ўзгаришининг кўрсаткичлари, Тивикай препаратини қабул қилган гуруҳда дастлабки даража билан солиштирганда 24 ҳафтада 113 хужайра мм³ ва 48 ҳафтада 162 хужайра/мм³ ни; ралтегравир гуруҳида 24 ҳафтада 106 хужайра мм³ ва 48 ҳафтада 153 хужайра/мм³ ни ташкил қилган.

Пациентларнинг статистик кам миқдорида Тивикай препарати (4/354, 1%) билан даволаш вақтида, ралтегравирга (17/361, 5%) қараганда ИН гени бўйича чидамлилиқ ривожланиши билан даволашга жавобни бўлмаганлиги аниқланган.

Интеграза ингибиторларига резистентлиги бўлган пациентлар

Тивикай препаратини суткада бир марта 50 мг дозада вирусларга қарши фаоллигини 50 мг ни суткада икки марта қўллаб қиёслаб текшириш мақсадида 10 кунлик функционал монотерапиядан кейин, халқаро, кўпмарказли очиқ бошланғич VICING (ING112961) тадқиқоти Пв фазасининг бир гуруҳида кетма-кет сафлар (когортлар) билан бирга икки кетма-кет сафларга дори препаратларининг бир неча синфларига чидамлилиги бўлган, шу жумладан ОИТВ интегразаси ингибиторларига чидамлилиги бўлган пациентлар киритилган. Жавоблар миқдори препарат суткада икки марта қўлланганда (ОИТВ РНК ўзгариши дастлабки даража билан солиштирганда 1,8 log10), суткада бир мартага қараганда (ОИТВ РНК ўзгариши дастлабки даража билан солиштирганда 1,5 log10, мувофиқлаштирилган фарқ 0,3 log10, p=0,017), юқори бўлган. Жавобларнинг юқорироқ тез-тезлиги Тивикай препаратини доимий қўллаш билан препаратни суткада икки марта

қўллашда ва даволашни 48 ҳафтаси давомида асосий тартибни оптимизациясида тутиб турилган (71% <50 хужайра/мл билан солиштирганда 33%, буюрилган даволашга карабвирусологик жавоб йўқолгунча вақтни таҳлили (Е) (ИТТ-Е TLOVR). Барча дозалар учун қиёсий хавфсизлик профили характерлидир. Кейинчалик VICING-3 тадқиқотда ТИВИКАЙ препаратининг таъсири суткада икки марта 50 мг дозада 7-кунлик функционал монотерапияга асосий даволаш оптимизациясидан кейин, суткада икки марта Тивикай препарати билан доимий даволашда ўрганилган.

Бир гуруҳда ўтказилган VICING-3 (ING112574) кўпмарказли очиқ тадқиқотида, вирусологик жавоби ва фаол шаклда ёки анамнезда ралтегравирга ва/ёки элвитегравирга чидамлилиқ белгилари бўлмаган, илгари АРД олган ОИТВ-инфекцияланган катта пациентлар, суткада икки марта 50 мг дозада Тивикай препаратини, 8 кун АРД асосий тартибини оптимизацияси билан 7 кун давомида жорий мувоффақиятсиз асосий тартиб билан бир вақтда олганлар. Тадқиқотга киритилган бир юз саксон уч пациентларда, 133 нафариди скрининг вақтида ИИН га чидамлилиқ аниқланган, 50 тасида эса анамнезда фақат резистентликнинг белгилари бўлган холос (лекин скринингнда эмас). Дастлаб пациентларнинг ўртача ёши 48 ни ташкил қилган, 23% пациентлар аёл бўлган, 29% европа ирқиға мансуб бўлмаган, 20% эса В ва/ёки С коинфекцияси бўлган. CD+ нинг ўртача дастлабки қиймати 140 хужайра/мм³, АРД ни олдинги қўллашнинг ўртача давомийлиги 13 йилни ташкил қилган 56% да эса С синфи КБЦ бўлган. Пациентларда дастлабки босқичда АРД бир неча синфларига чидамлилиқ аниқланган: 79% ҚТНИ га резистентлик чақирувчи ≥ 2 асосий мутациялар, 71% ПИ га резистентлик чақирувчи ≥ 2 асосий мутациялар бўлган; 62% да не-R5 вирус бўлган. Вирусологик жавоб (ВЖ) популяция самарадорлик бўлмаганлиги сабабли даволашни тўхтатган пациентларни ва протоколдан жиддий силжишлари (долутегравирни нотўғри дозалаш, ман этилган ёндош препаратларни қўллаш) бўлган пациентларни истисно этган. ВЖ популяцияси ИТТ-Е популяциясининг кичик популяцияси ҳисобланади.

Дастлабки қиймат билан солиштирилганда 8 кун (бирламчи якуний нуқта) ОИТВ РНК ни ўзгаришининг ўртача кўрсаткичи 1,4 log₁₀ ни ташкил қилган (95% ИИ - 1,3, -1,5 log₁₀, $p \leq 0,001$). Жавоб 4-жадвалда кўрсатилгандек, ИИН га резистентлик чақирувчи мутацияларнинг дастлабки йўналиши билан боғлиқ бўлган.

**4-жадвал. ИИн га резистентликни дастлаб танлаб олинган мутациялар гуруҳи
бўйича 8 кунга вирусологик жавоб
(қон плазмасидаги ОИТВ-1 РНК концентрацияси)
[8 кунга вирусологик жавоб(ВЖ) популяцияси]**

ИИн га резистентлик мутациялар пайдо бўлган гуруҳ	Пациентлар микдори (ВЖ) популяция	8 кунга дастлабки даража билан солиштирганда ўзгаришнинг ўртача кўрсаткичи (СО)	8 кунга %>log10 пасайиши**
Мутациялар йўқлиги Q148H/K/R*	124	-1,60 (0,52)	92%
Q148 + 1 иккиламчи мутация [^]	35	-1,18 (0,52)	71%
Q148 + ≥ иккиламчи мутация [^]	20	-0,92 (0,81)	45%
*ИИн N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q га резистентликнинг бирламчи мутациялари ёки фақат анамнездани ИИн га резистентлик белгиларини ўз ичига олади [^] шу жумладан 8 кунга ОИТВ РНК ≤50 нусха/мл ли пациентлар [^] G140A/C/S, E138A/K/T, L741			

Монотерапия фазасидан кейин пациентларда даволашнинг асосан тартибини оптималлаштириш имконияти бўлган.

Иштирокчи тадқиқотнинг 24 ҳафтасида яқунлаган ёки маълумотларни йиғишни яқунлаш санасигача тадқиқотдан чиққан 183 нафар пациентлардан, 126 (69%) тасида 24 ҳафтада РНК < 50 нусха/мл бўлган (дархол акс этиш алгоритми). Қўшимча иккиламчи мутациялари билан Q148 мутациялари бўлган вирусли пациентларда, 24 ҳафтада жавоб паст бўлган. Дастлабки босқичдаги сезувчанликнинг умумий кўрсаткичи (СУК) 24-чи ҳафтадаги жавоб билан боғлиқ бўлмаган.

**5-жадвал. 24 ҳафта. ИИн ва СУК OBR га резистентликнинг дастлабки танлаб олинган мутациялар гуруҳи бўйича вирусологик жавоб
(ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл, дархол акс этиш алгоритми)
42 ҳафта, ВЖ популяцияси**

ИИн га резистентлик мутациялари пайдо бўлган гуруҳ	СУК=0	СУК=1	СУК=2	СУК≤2	Жами
Q148H/K/R мутацияларни йўқлиги	4/4(100%)	35/40(88%)	40/48(83%)	17/22(77%)	96/114(84%)
Q148 + 1 иккиламчи мутация ¹	2/2(100%)	8/12(67%)	10/17(59%)	-	20/31(65%)
Q148 + ≥2 иккиламчи мутация ²	½(50%)	2/11(18%)	1/3(33%)	-	4/16(25%)
¹ N155H, Y143C/H/R, T66A, E92Q, ёки фақат анамнездаги ИИн га чидамлилиқ белгилари. ² G140A/C/S, E138A/K/T, L741 СУК: сезувчанликнинг умумий кўрсаткичи [умумий генотипик ва фенотипик чидамлилиқ (Monogram Biosciences Net Assessment)]					

ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл (дархол акс этиш алгоритми) бўлган 116/183 (63%) пациентларда 48-чи ҳафтада жавоб даражаси барқарор бўлган. Q148 билан боғлиқ бўлган қўшимча иккиламчи мутациялари бўлган Q148 мутацияли вирус бўлган пациентларда ҳам 48-чи ҳафтада жавоб турғун бўлган. 48-чи ҳафтада 88/113 (78%) пациентларда Q148

мутациялар бўлмаган, 19/31 (61%) пациентларда Q148 + 1 мутациялар ва 4/16 (25%) да Q148 + ≥ 2 мутациялар (ВЖ популяцияси, дарҳол акс этиш алгоритми) аниқланган. Дастлабки босқичда сезувчанликнинг умумий кўрсаткичи (СУК) 48-чи ҳафтадаги жавоб билан боғлиқ бўлмаган.

Виремия супрессиясининг кўрсаткичи (ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл) дастлабки характеристикалар (жинс, ирққа мансублик ва ёш) гуруҳлар орасида бир хил бўлган. CD+ Т-хужайралар сонини ўзгариши, VIKING-3 тадқиқотда кузатилган маълумотлар асосида, дастлабки босқич билан солиштирганда, 24 ҳафтада 61 хужайра/мм² ва 48 ҳафтада 110 хужайра/мм² ни ташкил қилган.

Интеграза ингибиторини сақловчи, ва ИИН га бирламчи генотипик чидамлилиги бўлган, илгари АРД олган 30 ОИТВ-инфекцияланган катта пациентлар кўпмарказли икки томонлама яширин плацебо-назоратли VIKING-4 (ING116529) тадқиқотларда, скрининг вақтида, рандомизациялаш тартибида суткада икки марта 50 мг долутегравир ёки 7 кун давомида самарасиз тартиб ишлатиш билан бир вақтда плацебо олиш учун гуруҳларга тақсимланган. 8-нчи кундан бошлаб барча пациентлар оптималлаштирилган асосий даволаш тартиби билан бирга очиқ тарзда долутегравир қабул қилганлар. Дастлаб пациентларнинг ўртача ёши 49 ёшни ташкил этди, 20% аёллар, 58% европа ирқига мансуб бўлмаган ва 23% да В ва ёки С гепатити ёндош инфекцияси бўлган. CD4+ нинг дастлабки даражасининг медианаси 160 хужайра/мм³ ни, аввалги АРД билан даволаш давомийлиги медианаси 13 йилни ташкил этган, ва 63% С синфи комплементга боғлиқ цитотоксикликка (КБЦ) эга бўлган. Пациентларда дастлабки босқичда АРД нинг турли синф препаратларига чидамlilik чақирувчи асосий мутациялар кузатилган: 80% да ≥ 2 НРТИ га, 73% да ≥ 1 ННРТИ га ва 67% да ≥ 2 ПИ га кузатилган; 83% да не- $R5$ -вирус аниқланган. 30 пациентдан 16 нафарида (53%) илк босқичдан Q148 вирус бўлган. 8 кундан бошлаб бирламчи якуний нуқталарни қийслаш, суткада икки марта 50 мг долутегравирни қўллаш плацебо қўлланганига нисбатан самаралироқ бўлганлигини кўрсатган, 8 кун қон плазмадаги ОИТВ-1 РНК концентрациясини ўзгариши учун даволашда, дастлабки босқич билан солиштирилганда мувофиқлаштирилган ўртача фарқ - 1,2 log₁₀ нусха/мл ни ташкил қилган (95% ИИ - 1,5, log₁₀ нусха/мл, p <0,001).

Ушбу плацебо назоратли тадқиқотда 8 кун жавоблар VIKING-3 тадқиқотида кузатилганлар билан, шу жумладан дастлабки босқичда интегразага чидамли категорияларда ҳам бир хил бўлган. 48-ҳафтага келиб 12/30 (40%) пациентларда ОИТВ-1 РНК нусхаларининг сони <50 нусха/мл (ИТТ-Е, дарҳол акс этиш алгоритми) ни ташкил қилди.

VIKING-3 ва VIKING-4 (n=186, ВО популяцияси) тадқиқотлари натижаларининг мажмуавий таҳлилида 48-ҳафтага келиб ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл кўрсаткичи бўлган пациентлар улуши 126/186 (68%) ни ташкил қилди. Q148 мутациялари бўлмаган ҳолларда ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл кўрсаткичи бўлган пациентлар улуши 96/126 (76%) ни, Q148+1 иккиламчи мутацияларида эса 22/41 (54%) ва Q148+ ≥ 2 мутациясида 5/19 (26%) ни ташкил қилди.

Болалар

48 ҳафта давомийликдаги кўпмарказли очиқ тадқиқот (P1093/ING112578) нинг I/II фазасида ОИТВ-1-инфекцияланган чақалоқлар, болалар ва ўсмирларда мажмуавий тартибларда ТИВИКАЙ препаратининг фармакокинетик параметрлари, хавфсизлиги, ўзлаштирилиши ва самарадорлиги баҳоланган.

24 ҳафтадан кейин суткада бир марта Тивикай препарати (35 мг n=4, 50 мг n=19) плюс оптималлаштирилган асосий даволаш тартибини олган 23 болалар ва ўсмирлардан (12 ёшдан <18 ёшгача), 16 (70%) нафарида 50 нусха/мл дан кам вирусли юклага эришилган. Дастлабки босқич билан солиштирганда 24-чи ҳафтада 23 болалар ва ўсмирлардан 20 (87%) нафарида ОИТВ-1 РНК концентрациясини >1 log₁₀ нусха/мл га ёки ОИТВ-1 РНК <400 нусха/мл га пасайиши аниқланган.

Вирусологик самарасизлик тўрт пациентда аниқланган, вирусологик самарасизлик аниқланган вақтда уларнинг биронтасида ҳам ИИН га чидамлик бўлмаган.

Хавфсизлиги бўйича клиникагача бўлган маълумотлар

Канцерогенез/мутагенез

Долутегравир бактериялар ва сут эмизувчиларнинг культивирланган хужайраларини ишлатиш билан *in vitro* тадқиқотларда, шунингдек кемирувчилардаги *in vivo* кўпдролли тестда, мутаген ёки кластоген таъсир намоён қилмаган. Сичқонлар ва каламушлардаги узоқ муддатли тадқиқотларда деярли канцероген таъсир кўрсатмаган.

Репродуктив токсикология

Фертилик

Суткада 1000 мг/кг дозаларда, чегара синовланувчи дозада (AUC бўйича одамдаги 50 мг терапевтик доза қабул қилингандаги клиник экспозициядан 33 марта юқори) долутегравир эркак ёки урғочи каламушларда фертиликка таъсир кўрсатмаган.

Ҳомиладорлик

Ҳомиладор каламушларга ҳомиладорликнинг 6 кунидан 17 кунигача долутегравирни суткада 1000 мг гача дозаларда (AUC бўйича инсон томонидан 50 мг доза қабул қилингандаги клиник амалиётда экспозициядан 37,9 марта юқори дозаларда) перорал юборилганда урғочи ҳайвон организмга токсик таъсири, ҳомилани она қорнида ривожланишига токсик таъсири ёки тератогенлик аниқланмаган.

Ҳомиладор куёнларга ҳомиладорликнинг 6 кунидан 18 кунигача долутегравирни суткада 1000 мг/кг гача дозаларда (AUC бўйича инсон томонидан 50 мг доза қабул қилингандаги клиник амалиётда экспозициядан 0,56 марта юқори дозаларда) перорал юборилганда, она қорнидаги ривожланишга токсик таъсири ёки тератогенлик аниқланмаган.

Куёнларда суткада 1000 мг/кг (AUC бўйича инсон томонидан 50 мг доза қабул қилингандаги клиник амалиётда экспозициядан 0,56 марта юқори дозаларда) юборилганда, урғочи ҳайвон организмга токсик таъсири (истеъмол қилинаётган овқат миқдорини камайиши, ич келишини камайиши/сийишни камайиши ёки уларни бўлмаслиги, тана вазни ошишини тўхташи) аниқланган.

Ҳайвонлардаги токсикологик ва/ёки фармакологик тадқиқотлар

Долутегравирнинг юқори дозалари билан ҳар кунги давомли даволашнинг таъсири препаратнинг кўп марталик перорал дозаларни каламушларга (26 ҳафтагача) ва маймунларга (38 ҳафтагача) юбориш йўли билан токсикликни текшириш вақтида баҳоланган. Долутегравирнинг асосий самараси AUC бўйича одам 50 мг қабул қилгандаги клиник экспозициясидан мувофиқ тахминан 32 ва 1,2 марта юқори дозаларда каламушлар ва маймунларда меъда-ичак йўллари (МИЙ) томонидан ўзлаштираолмаслик ёки МИЙ таъсирланиши бўлган. Меъда-ичак йўллари томонидан ўзлаштираолмаслик дори препаратининг маҳаллий таъсири билан боғлиқ деб ҳисобланиши туфайли, мг/кг ёки мг/м² да ифодаланган кўрсаткичлар, токсикликнинг бу тури учун хавфсизлик чегарасининг мувофиқ келувчи детерминантлари ҳисобланади. Маймунларда меъда-ичак йўллари томонидан ўзлаштираолмаслик одам учун мг/кг да 30 марта юқори бўлган эквивалент дозага (50 кг одам вазнидан келиб чиқиб) ва 50 мг йиғинди суткалик терапевтик доза учун мг/м² да 11 марта юқори эквивалент дозада кузатишган.

Қўлланилиши

Тивикай препарати катталар ва 12 ёшдан ошган болаларда одам иммунтанқислиги вирусини (ОИТВ-инфекциясини) даволаш учун мажмуавий антиретровирусли даволаш таркибида кўрсатилган.

Қўллаш усули ва дозалари

Тивикай препарати билан даволашни ОИТВ-инфекциясини даволаш тажрибасига эга бўлган шифокор ўтказиши керак.

Тивикай препаратини овқат қабул қилишдан қатъий назар қабул қилиш мумкин.

Катталар

Интеграза ингибиторларига резистентлиги бўлмаган ОИТВ-инфекцияланган пациентлар
Тивикай препаратининг тавсия этилган дозаси 50 мг суткада 1 мартани ташкил қилади.

Интеграза ингибиторларига резистентлиги бўлган ОИТВ-инфекцияланган пациентлар
(клиник хужжатланган ёки гумон қилинган)

Тивикай препаратининг тавсия этилган дозаси 50 мг суткада 2 мартани ташкил қилади.

Бундай пациентларда Тивикай препаратини қўллаш ҳақидаги қарор интеграза ингибиторларига дорига чидамлилиқ характерини ҳисобга олган ҳолда қабул қилиниши керак (*Клиник тадқиқотлар бўлимига қаранг*).

Ўсмирлар (12 ёшдан ошган болалар)

12 ёшдан 18 ёшгача ва тана вазни 40 кг ва ундан ортиқ бўлган, илгари интеграза ингибиторлари билан даволанмаган пациентлар учун, Тивикай препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 1 марта 50 мг ни ташкил қилади.

Интеграза ингибиторларига резистентлиги бўлган болалар ва 18 ёшдан кичик ўсмирларда Тивикай препаратининг дозасини тавсия этиш учун маълумотлар етарли эмас.

Болалар (12 ёшгача бўлган болалар)

12 ёшдан кичик ва тана вазни 40 кг дан кам бўлган болаларда Тивикай препаратининг дозасини тавсия этиш учун, хавфсизлиги ва самарадорлиги бўйича маълумотлар етарли эмас.

Кекса ёшли пациентлар

65 ва ундан катта ёшдаги пациентларда ТИВИКАЙ препаратини қўллаш бўйича маълумотлар чекланган. Лекин кекса пациентларда ёшроқ пациентларга нисбатан дозага тузатиш киритиш зарурати тўғрисида маълумотлар йўқ (*Фармакокинетикаси - Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари бўлимига қаранг*).

Бўйрак функциясини бузилиши бўлган пациентлар

Бўйрак функциясини енгил, ўртача ёки оғир даражадаги бузилиши (КК <30 мл/мин, диализда бўлмаган) бўлган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди. Диализдаги пациентлар учун маълумотлар йўқ, лекин ушбу гуруҳда фармакокинетика бўйича фарқлар кузатилмайди (*Фармакокинетикаси - Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари бўлимига қаранг*).

Жигар функциясини бузилиши бўлган пациентлар

Жигар енгил ёки ўртача даражали бузилиши (Чайлд-Пью шакласи бўйича А ёки В синфи) бўлган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди. Оғир даражали (Чайлд-Пью шакласи бўйича С синфи) бўлган пациентлар юзасидан маълумотлар йўқ (*Фармакокинетикаси - Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари бўлимига қаранг*).

Ножўя таъсирлари

Клиник тадқиқотларнинг маълумотлари

Қуйида берилган нохуш кўринишлар, клиник тадқиқотларнинг Iб Фаза ва III Фазасида олинган маълумотлар йиғиндисининг таҳлилини ўтказишда аниқланган. Ножўя кўринишлар MedDRA тизимли-аъзоли таснифга ва учрашининг тез-тезлигига мувофиқ санаб ўтилган.

Учрашининг тез-тезлиги қуйдагича аниқланади:

жуда тез-тез ($\geq 1/10$),

тез-тез ($\geq 1/100$, лекин $< 1/10$),

тез-тез эмас ($\geq 1/1000$, лекин $< 1/100$),

кам ҳолларда ($\geq 1/10000$, лекин $< 1/1000$),

жуда кам ҳолларда ($< 1/10000$), шу жумладан алоҳида ҳолатлар.

6-жадвал. Ножўя таъсирлари

Иммун тизими томонидан бузилишлар	Тез-тез эмас	Ўта юқори сезувчанлик (<i>Махсус кўрсатмалар бўлимига қаранг</i>)
	Тез-тез эмас	Иммунитетнинг тикланиш синдроми (<i>Махсус кўрсатмалар бўлимига қаранг</i>)
Рухиятнинг бузилиши	Тез-тез	Уйқусизлик
	Тез-тез	Одатдаги бўлмаган туш кўришлар
	Тез-тез Тез-тез эмас	Депрессия Суицидал фикирлаш ёки суицидга уриниш (айниқса депрессияси бор пациентларда ёки анамнезида рухий касалликлари бор пациентларда)
Нерв тизими томонидан бкзилишлар	Жуда тез-тез	Бош оғриғи
	Тез-тез	Бош айланиши
Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар	Жуда тез-тез	Кўнгил айнаши
	Жуда тез-тез	Диарея
	Тез-тез	Қусиш
	Тез-тез	Метеоризм
	Тез-тез	Қориннинг юқори бўлимларида оғрик
	Тез-тез	Қорин соҳасида оғрик
	Тез-тез	Қорин соҳасида дискомфорт
Жигар ва сафро чиқариш йўллари томонидан бузилишлар	Тез-тез эмас	Гепатит
Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар	Тез-тез	Тошма
	Тез-тез	Қичишиш
Умумий бузилишлар ва юбориш жойидаги бузилишлар	Тез-тез	Толиқиш

Хавфсизлик профили илгари даволанмаган пациентлар ва даволанган пациентлар (интеграза ингибиторларини қабул қилмаганлар) ҳамда интеграза ингибиторларига чидамлилиги бўлган пациентлар популяцияларида бир хил бўлган.

Лаборатория кўрсаткичларидаги ўзгаришлар

ТИВИКАЙ препарати билан даволашнинг биринчи ҳафтаси давомида қон зардобиди креатинин концентрациясини ошиши аниқланган, у 48 ҳафта давомида сақланган. Илгари даволанмаган пациентларни даволаганда дастлабки концентрациясига нисбатан, 9,96 мкмоль/л ўртача ўзгариши (диапазон: -53 мкмоль/л дан 54,8 мкмоль/л гача) даволашнинг 48 ҳафтасидан кейин кузатилган. Креатинин концентрациясини ошиши, асосий ҚТНИ ни қўллаганда аниқланадиган концентрация билан бир хил бўлган, ва илгари даволанган пациентларни даволагандаги худди шундай кўрсаткичга ўхшаш бўлган.

Ушбу ўзгаришлар клиник аҳамиятли деб ҳисобланмайди, чунки улар буйрак калаваси фильтрацияси тезлигини ўзгаришини акс эттирмайди (*Фармакодинамикаси - Буйраклар функциясига таъсири бўлимларига қаранг*).

Долутегравир ва ралтегравир (лекин эфавиренз эмас) гуруҳларидаги препаратни ўрганиш бўйича дастурда умумий билирубиннинг концентрациясини аҳамиятсиз ошиши (клиник сарикликсиз) аниқланган. Ушбу ўзгаришлар клиник аҳамиятли ҳисобланмайди, чунки улар, эхтимол, долутегравир ва конъюгацияланмаган билирубиннинг (УДФ-ГТ1Ф1 орқали) умумий клиренс йўли учун рақобатини акс эттирса керак (*Фармакодинамикаси - Метаболизм бўлимларига қаранг*).

Долутегравир билан даволаш вақтида креатинин-фосфокиназининг (КФК) фаоллигини асосан, жисмоний юклама фонида асимптоматик ошиши қайд этилган.

Болаларда қўлланиши

Болалар ва ўсмирлар (12 ёшдан 18 ёшгача бўлганлар) даги мавжуд чекланган маълумотлар асосида, катталарда кузатилган реакциялардан ташқари, кўшимча турдаги нохуш реакциялар йўқлиги ҳақида хулоса қилиш мумкин.

В ва С гепатити билан ёндош инфекция

В ва/ёки С гепатити билан ёндош инфекцияси бўлган пациентларни тадқиқотнинг III Фазасига, шу шарти биланки, жигар фаолиятининг дастлабки лаборатор кўрсаткичларининг натижалари норманинг юқори чегарасидан (НЮЧ) 5 мартадан юқори бўлмагандагина киритилган. Умуман В ва/ёки С гепатити билан ёндош инфекцияси бўлган пациентлардаги хавфсизлик профили, даволашнинг барча гуруҳларида АСТ ва АЛТ концентрациясининг силжишлари сони В ва/ёки С гепатити билан ёндош инфекцияси бўлмаган пациентлар кичик гуруҳида юқори бўлишига қарамай, В ва/ёки С гепатити билан ёндош инфекцияси бўлмаган пациентлардагидек бўлган.

Тикланган иммунитет синдромига мувофиқ келувчи жигар ферментлари фаоллигини ошиши, Тивикай препарати билан даволашни бошида В ва/ёки С гепатити билан ёндош инфекцияси бўлган бир нечта пациентларда, айниқса В гепатити юзасидан даволанганларда кузатилган (*Махсус кўрсатмалар* бўлимига қаранг).

Постмаркетинг қўллаш даврида олинган маълумотлар

Маълумотлар мавжуд эмас.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Тивикай препаратини дофетилид ёки пилсикаинид билан мажмуада қўллаш мумкин эмас. Тивикай препаратини долутегравирга ёки препаратнинг ҳар қандай бошқа компонентига анамнезда юқори сезувчанлик бўлганида қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Долутегравирнинг бошқа препаратларнинг фармакокинетикасига таъсири

In vitro шароитларда долутегравир цитохром Р₄₅₀ тизимининг СYP1A2, СYP2A6, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19, СYP2D6, СYP3A4 изоферментларини, уридин-дифосфат-глюкуроназилтрансферазани (УДФ-ГТ1A1) ёки УДФ-ГТ2B7, ёки гликопротеин-Р (Pgp) ташувчиларни, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 ёки MRP4 ни бевосита ингибиция қилиш хусусиятини йўқлиги ёки кучсиз ингибиция қилишини (IC₅₀ >50 µM) намоён этди. *In vitro* шароитларда долутегравир СYP1A2, СYP2B6 ёки СYP3A4 изоферментлар индукциясини чақирмайди. *In vivo* шароитларда долутегравир миддазоламга, СYP3A4 кўрсаткичига таъсир кўрсатмайди. Шу маълумотлар асосида ТИВИКАЙ препаратини ушбу ферментлар ёки ташиб ўтувчиларнинг субстратлари бўлган дори препаратларининг (масалан, қайтар транскриптаза ёки протеаза ингибиторлари, абакавир, зидовудин, маравирок, опиоид анальгетиклар, антидепрессантлар, статинлар, азол гуруҳи фунгицидлари, протон помпасининг ингибиторлари, эректил дисфункцияни даволаш учун воситалар, ацикловир, валацикловир, ситаглиптин, адефовир) фармакокинетикасига таъсир қилиши мумкинлиги кутилмайди.

Дори препаратлари билан ўзаро таъсирини юзасидан тадқиқотларда долутегравир қуйидаги препаратлар: тенофовир, ритоновир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, боцеправир, телапревир ва норэлгестромин ва этинилэстрадиол сақловчи перорал контрацептивларнинг фармакокинетикасига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.

In vitro шароитларда долутегравир 2 органик катионларни буйракдаги ташувчисини (OCE2) (IC₅₀=1,93 µM), дори воситалари ва токсинларни чиқариб юборувчи ташувчилар (MATE) 1 (IC₅₀=6,34 µM) ва MATE2-K (IC₅₀=24,8 µM) ни ингибиция қилган. Долутегравирнинг *in vivo* шароитлардаги экспозициясини ҳисобга олиб, *in vivo* шароитларда у MATE2-K субстратларини ташилишига таъсир қилиш эҳтимоли кам. *In vivo* шароитларда долутегравир чиқарилиши OCT2 ёки MATE1 га боғлиқ бўлган дори воситаларининг

(дофетилид, пилсикаинид ёки метформин) плазмадаги концентрацияларини ошириши мумкин (7-жадвалга қаранг). *In vitro* шароитларда долутегравир буйракдаги базолатерал ташувчиларни: органик анионларнинг ташувчилари (OAT1) ($IC_{50}=2,12 \mu M$) ва OAT3 ($IC_{50}=1,97 \mu M$) ингибиция қилган. Бироқ *in vivo* шароитларда долутегравир OAT тенофовир ва парааминогиппурат субстратларининг фармакокинетикасига аҳамиятли таъсир кўрсатмаган ва шу боисдан, OAT ташувчиларни ингибиция қилиш йўли билан дориларнинг ўзаро таъсирини чақириш хусусияти паст бўлган.

Бошқа воситаларни долутегравирнинг фармакокинетикасига таъсири

Долутегравир асосан UGT1A1 метаболизми йўли билан чиқарилади. Долутегравир шунингдек UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4, Pgp ва BCRP субстрати ҳисобланади; шунинг учун ушбу ферментлар ёки ташувчиларни индукция қилувчи дори препаратлари, назарий жиҳатдан қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтириши ва ТИВИКАЙ препаратининг терапевтик самарасини сусайтириши мумкин.

ТИВИКАЙ препарати ва UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, CYP3A4 ва/ёки Pgp ларни ингибиция қилувчи бошқа дори препаратларини бир вақтда қўлланиши, қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини ошириши мумкин (7-жадвалга қаранг),

In vitro шароитларда долутегравир одамдаги органик анионларнинг транспорт полипептиди (OATP) 1B1, OATP 1B3 ёки OCT1 нинг субстрати эмас, шунинг учун бу ташувчиларнинг фақат фаоолигини модуляция қилувчи препаратлар қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясига таъсир қилиши кутилмайди.

Эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин ва типранавир ритановир билан бирга қўлланганда қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини аҳамиятли пасайтирган, шунинг учун Тивикай препаратининг дозасига суткада 2 марта 50 мг гача каби тузатиш киритиш керак. Этравириннинг самараси CYP3A4 ингибиторлари лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавирни бир вақтда қўлланганда сусайган, ва уни атазнавир/ритонавир билан қўлланганда кучсизланиши кутилади. Шундай қилиб, долутегравир этравирин ёки лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, ёки атазнавир/ритонавир билан бир вақтда қўлланганида, долутегравирнинг дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди. Бошқа индуктор - фосампренавир ритонавир билан бирга қўлланганда қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтирган, лекин Тивикай препаратининг дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди. (7 жадвалга қаранг). UGT1A1 ингибитори атазнавир билан ўзаро таъсири юзасидан тадқиқотлар қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини клиник аҳамиятли ошишини кўрсатмаган. Тенофовир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, рилпивирин, боцеправир, теллаправир, преднизон, рифабутин, даклатасвир ва омепразол долутегравирнинг фармакокинетикасига ҳеч қандай самара кўрсатмаган ёки минимал самара кўрсатган, шунинг учун ушбу дори препаратлари билан бир вақтда қўлланганда Тивикай препаратининг дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Бошқа дори препаратлари билан қатор ўзаро таъсирлари 7-жадвалда берилган. Тавсиялар бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсирининг тадқиқотлари асосида ёки ўзаро таъсирнинг кутилаётган ўзаро таъсирлар амплитудаси оқибатида прогноз қилинаётган ўзаро таъсирлар ва жиддий нохуш кўринишлар ривожланиши эҳтимоли ёки самарадорликни йўқолишига асосланган.

7-жадвал. Бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсири

Ёндош қўлланилаётган дори препаратининг синфи: дори препаратининг номи	Долутегравир ёки ёндош дори препаратининг концентрациясига таъсири	Клиник изоҳлар
ОИТВ-1 ни даволаш учун вирусларга қарши препаратлар		
Қайтар транскриптазининг	Долутегравир↓ AUC ↓ 71% C _{max} ↓ 52%	Этравирин протеаза ингибиторлари томонидан кучайтирмасдан қон плазмасида

нонуклеозидли ингибитори: Этравирин (ETR) протеаза ингибиторлари томонидан кучайтирмасдан	С _т ↓ 88% ETR ↔	долутегравирнинг концентрациясини пасайтирган. ТИБИКАЙ препаратининг тавсия қилинган дозаси протеаза ингибиторлари томонидан кучайтирмаган ҳолда этравирин билан бирга қўлланганда суткада икки марта 50 мг ни ташкил қилади. ИИн га чидамлилиги бўлган пациентларда ТИБИКАЙ препаратини этравирин билан дарунавир/ритонавир ёки лопинавир/ритонавирни бир вақтда қўлламай қабул қилиш мумкин эмас.
Протеаза ингибитори: лопинавир/ритонавир + этравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11% С _{max} ↑ 7% С _т ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔	Лопинавир/ритонавир ва этравирин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясига клиник аҳамиятли даражада таъсир қилмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Протеаза ингибитори: дарунавир/ритонавир + этравирин	Долутегравир ↔ AUC ↑ 25% С _{max} ↑ 12% С _т ↑ 36% DRV ↔ RTV ↔	Дарунавир/ритонавир ва этравирин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясига клиник аҳамиятли даражада таъсир қилмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Қайтар транскрептазининг нонуклеозидли ингибитори: эфавиренз (EFV)	Долутегравир ↔ AUC ↑ 57% С _{max} ↑ 39% С _т ↑ 75% EFV ↔	Эфавиренз қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтирган. Эфавиренз билан бир вақтда қўлланганда ТИБИКАЙ препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 2 марта 50 мг ни ташкил қилади. Интеграза ингибиторларига (ИИн) чидамлилиги бўлган пациентларда иложи борича эфавиренз қўшилмаган муқобил мажмуаларни қўллаш керак.
Тескари транскрептаза-нинг нонуклеозидли ингибитори: невирапин	Долутегравир ↓	Невирапин билан бир вақтда қўллаш ўрганилмаган ва ферментнинг индукцияси туфайли қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайишига олиб келиши мумкин. Невирапиннинг долутегравирнинг экспозициясига таъсири, эхтимол, шундай ёки эфавирензнинг таъсиридан кам. Невирапин билан бир вақтда қўлланганида ТИБИКАЙ препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 2 марта 50 мг ни ташкил қилади. ИИн га чидамлилиги бўлган пациентларда иложи борича невирапин қўшилмаган муқобил мажмуани қўллаш керак.
Протеаза ингибитори (ПИ): атаназавир (ATV)	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91% С _{max} ↑ 50% С _т ↑ 180% ATV ↔	Атаназавир қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини оширади. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Протеаза ингибитори: атаназавир/ритонавир (ATV/RTV)	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62% C _{max} ↑ 34% C _t ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	Атаназавир/ритонавир қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини оширади. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Протеаза ингибитори: типранавир/ритонавир (TPV/RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _t 76% TPV ↔ RTV ↔	Типранавир/ритонавир долутегравирнинг концентрациясини пасайтиради. Типранавир/ритонавир билан бир вақтда қўлланганда ТИВИКАЙ препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 2 марта 50 мг ни ташкил қилади. ИИн га чидамлилиги бўлган пациентларда иложи борича типранавир/ритонавир ни ўз ичига олмаган муқобил мажмуани қўллаш керак.
Протеаза ингибитори: фосампренавир/ ритонавир (FPV/RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35% C _{max} ↓ 24% C _t ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Фосампренавир/ритонавир долутегравирнинг концентрациясини пасайтиради, лекин, чекланган маълумотлардан келиб чиқиб, тадқиқотнинг III Фазасида долутегравирнинг самарадорлигини пасайишига олиб келмаган. Илгари ИИн олмаган пациентлар учун дозага тузатиш киритишга зарурат йўқ. ИИн га чидамлилиги бўлган пациентларда иложи борича фосампренавир/ритонавир ни ўз ичига олмаган муқобил мажмуани қўллаш керак.
Протеаза ингибитори: нелфинавир	Долутегравир ↔	Ушбу ўзаро таъсир ўрганилмаган. У СҮРЗА4 ингибитори бўлишига қарамай, бошқа ингибиторлар учун олинган маълумотлардан келиб чиқиб, долутегравирнинг концентрациясини ошиши кутилмайди. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Протеаза ингибитори: лопинавир/ритонавир + этравирин (LPV + RTV)	Долутегравир ↔ AUC ↑ 4% C _{max} ↔ C _t ↑ 6% LPV ↔ RTV ↔	Лопинавир/ритонавир ва этравирин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини клиник аҳамиятли даражада ўзгартирмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Протеаза ингибитори: драунавир/ритонавир	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22% C _{max} ↓ 11% C _t ↓ 38%	Дарунавир/ритонавир ва этравирин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини клиник аҳамиятли даражада ўзгартирмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Қайтар транскрип- тазинг нуклеозидли ингибитори: теновофир	Долутегравир ↔	Теновофир қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини клиник аҳамиятли даражада ўзгартирмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Бошқа воситалар		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑	Долутегравир билан бир вақтда қўллаш ОСТ2 ташувчисини ингибиция қилиш йўли билан қон плазмасида дофетилид ёки

		пилсикаиниднинг концентрациясини ошириши мумкин; бир вақтда қўллаш ўрганилмаган. Долутегравир ва дофетилидни ёки пиосикаинидни бир вақтда қўллаш, дофетилид ёки пиосикаиниднинг юқори концентрациялари чақирган ҳаёт учун хавфли токсиклиги туфайли, мумкин эмас.
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↑ 49% C _{max} ↑ 33% C _t ↑ 73%	Карбамазепин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтирган. Карбамазепин билан бирга вақтда қўлланганда Тивикай препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 2 марта 50 мг ни ташкил қилади. ИНИ га чидамлилиги бўлган пациентларда иложи борича карбамазепиннинг ўрнига бошқа препаратларни қўллаш керак.
Фенитоин Фенобарбитал Тешик далачай препаратлари	Долутегравир ↓	Метаболизмнинг ушбу индукторлари билан бир вақтда қўллаш ўрганилмаган, лекин, эҳтимол, фермент индукцияси туфайли қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтирса керак. Метаболизмнинг ушбу индукторларининг долутегравирнинг экспозициясига таъсири, балки карбамазепиннинг таъсирига ўхшаш бўлиши мумкин. Метаболизмнинг ушбу индукторлари билан бирга қўлланганда Тивикай препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 2 марта 50 мг ни ташкил қилади. ИИН га чидамлилиги бўлган пациентларда иложи борича, ўз ичига бу метаболизм индукторларини олмаган бошқа мажмуаларни қўллаш керак.
Окскарбазепин	Долутегравир ↓	Ушбу ўзаро таъсир ўрганилмаган. Препарат СҮРЗА4 ингибитори бўлишига қарамай, бошқа ингибиторлар учун олинган маълумотлардан келиб чиқиб, долутегравирнинг концентрациясини клиник аҳамиятли пасайиши кутилмайди. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Поливалент катионлар (масалан, Mg, Al) сақловчи антацидлар	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74% C _{max} ↓ 72% C ₂₄ ↓ 74%	Поливалентли катионларни сақловчи антацидлар билан бир вақтда қўллаш, қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтиради. ТИВИКАЙ препаратини поливалентли катионларни сақловчи антацидларни қўлашдан 2 соат олдин ёки 6 соат ўтгандан кейин қўллаш керак.
Кальций препаратлари	Долутегравир ↓ AUC ↓ 39%	Тивикай препаратини кальций сақловчи препаратларини қўлашдан 2 соат олдин ёки

	C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39%	6 соат ўтгандан кейин қўллаш керак. Овқат билан бирга қабул қилинганда Тивикай препаратини кальций препаратлари билан бир вақтда қабул қилиш мумкин.
Темир препаратлари	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56%	Тивикай препаратини темир сақловчи препаратларини қўллашдан 2 соат олдин ёки 6 соат ўтгандан кейин қўллаш керак. Овқат билан бирга қабул қилинганда Тивикай препаратини темир препаратлари билан бир вақтда қабул қилиш мумкин.
Метформин	Метформин ↑ 50 мг долутегравир билан бирга суткада 1 марта қўлланганда: Метформин AUC ↑ 79% C_{max} ↑ 66% 50 мг долутегравир билан бирга суткада 2 марта қўлланганда: Метформин AUC ↑ 145% C_{max} ↑ 111%	Тивикай препаратини бир вақтда қўлланиши қон плазмасида метформиннинг концентрациясини оширади. Долутегравирни метформин билан бирга қўллашнинг бошида ва бирга қўллашни тўхтатишда, гликемия назоратини тутиб туриш учун метформиннинг дозасига тузатиш киритиш имкониятини кўриб чиқиш керак.
Рифампицин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_t ↓ 72%	Рифампицин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтиради. Рифампицин билан бир вақтда қўлланганида Тивикай препаратининг тавсия этилган дозаси суткада 2 марта 50 мг ни ташкил қилади. ИИИ га чидамлилиги бўлган пациентларда иложи борича рифампицинга муқобил бўлган препаратларни қўллаш керак.
Перорал контрацептивлар (этинилэстрадиол (ЕЕ) ва норгелестермин (NGMN))	Долутегравир самараси: ЕЕ ↔ AUC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% C_t ↑ 2% Долутегравир самараси: NGMN ↔ AUC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% C_t ↓ 7%	Долутегравир қон плазмасида этинилэстрадиол ва норгелестерминнинг концентрациясини клиник аҳамиятли даражада ўзгартирмайди. Тивикай препарати билан бир вақтда қўлланганда перорал контрацептивларнинг дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Метадон	Долутегравирнинг самараси: Метадон ↔ AUC ↓ 2%	Долутегравир қон плазмасида метадоннинг концентрациясини клиник аҳамиятли даражада ўзгартирмайди. Тивикай препарати

	$C_{max} \leftrightarrow 0\%$ $C_t \downarrow 1\%$	билан бир вақтда қўлланганда метадоннинг дозасига тузатиш киритиш талаб этилмайди.
Даклатасвир	Долутегравир \leftrightarrow AUC $\uparrow 33\%$ $C_{max} \uparrow 29\%$ $C_t \uparrow 45\%$ Даклатасвир \leftrightarrow	Даклатасвир долутегравирнинг қон плазмасидаги концентрациясига клиник аҳамиятли даражада таъсир қилмайди. Долутегравир даклатасвирнинг қон плазмасидаги концентрациясига таъсир қилмайди. Дозага тузатиш киритиш талаб этилмайди.

Қисқартиришлар:

\uparrow = ошиши;

\downarrow = пасайиши;

\leftrightarrow = аҳамиятли ўзгаришларнинг йўқлиги;

AUC = “концентрация вақт” эгри чизиғи ости майдони;

C_{max} = кузатилган максимум концентрацияси;

C_t = дори препаратини қабул қилишлари орасидаги интервал охиридаги концентрация.

Номутаносиблик

Аниқланмаган.

Махсус кўрсатмалар

Ўта юқори сезувчанлик реакциялари

Ингибрана ингибиторлари, шу жумладан Тивикай препарати ҳам қўлланганда, ўта юқори сезувчанлик реакциялари қайд этилган, улар тошма, тизимли кўрсаткичларнинг бузилиши ва баъзида, аъзолар фаолиятини издан чиқиши, шу жумладан жигарни шикастланиши билан характерланган. Ўта юқори сезувчанлик белгилари ва симптомлари (ўз ичига, лекин чекланмасдан, хароратни ошиши билан кечувчи оғир даражали тошма, умумий лоҳаслик, толиқиш, мушаклар ёки бўғимларда оғрик, буллез шикастланишлар, оғиз бўшлиғи шиллик қаватини шикастланиши, конъюнктивит, юзни шиши, гепатит, эозинофилия, ангионевротик шишни олувчи симптомлар) пайдо бўлганида, Тивикай препаратини ва ўхшаш реакциялар чақириши мумкин бўлган бошқа дори препаратларини дархол бекор қилиш керак. Клиник ҳолатни, шу жумладан жигар аминотрансферазалар кўрсаткичларини назорат қилиш ва мувофиқ даволашни ўтказиш керак. Ўта юқори сезувчанлик реакциялари ривожланганидан кейин, Тивикай препарати ёки шубҳа қилинаётган бошқа дори препаратлари билан даволашни тўхтатишни кечиктириш хаёт учун хавфли ҳолатларни ривожланишига олиб келиши мумкин.

Иммунитетни тикланиш синдроми

Оғир иммунтанқислиги бўлган ОИТВ-1 инфекцияланган пациентларда антиретровирусли даволашнинг (АРД) бошида асимптоматик ёки қолдиқ оппортунистик инфекцияларга яллиғланиш реакцияси пайдо бўлиши мумкин, у жиддий клиник ҳолат ёки сиптомларни чуқурлашишини чақириши мумкин. Одатда, бундай реакциялар АРД бошланганидан кейинги биринчи ҳафталар ёки ойларда кузатилган. Бундай ҳолатларнинг типик мисоллари цитомегаловирусли ринит, ёйилган ва/ёки ўчоқли микобактериал инфекциялар ва *Pneumocystis jiroveci* (*P. Carinii*) томонидан чақирилган инфекция ҳисобланади. Ҳар қандай яллиғланиш симптомларини кечиктирмасдан баҳолаш ва зарурати бўлганда даволашни бошлаш керак. Иммунитетнинг тикланиши фонид ауроиммун касалликлар (Грейвс касаллиги, полимиозит ва Гийен-Барре синдроми кабилар) кузатилган, лекин бирламчи кўринишларининг вақти ўзгарган ва касаллик даволаш бошланганидан кейин бир неча ойлар ўтгач пайдо бўлиши ва атипик кечиши мумкин.

Тивикай препарати билан даволашнинг бошида В ва/ёки С гепатити коинфекцияси бўлган айрим пациентларда, иммунитетнинг тикланиш синдроми акс эттирувчи жигар ферментлари фаоллигини ошиши кузатилган. Ёндош В ва/ёки С гепатити инфекцияси бўлган пациентларда жигар ферментлари фаоллигини назорат қилиш тавсия этилади.

Тивикай препарати билан даволашнинг бошида ёки ёндош В гепатити инфекцияси бўлган пациентларда В гепатитини самарали даволашни давом эттиришида (амалдаги қўлланмаларга мувофиқ) алоҳида назорат зарур (*Ножўя таъсири* бўлимига қаранг).

Оппортунистик инфекция

Тивикай препарати ёки бошқа АРД қабул қилаётган пациентларда оппортунистик инфекция ёки ОИТВ-инфекциясининг бошқа асоратлари ривожланиши мумкин. Шунинг учун, пациентлар ОИТВ билан боғлиқ бўлган касалликларни даволаш тажрибасига эга бўлган шифокорнинг катъий кузатуви остида бўлишлари керак.

Инфекцияни юқиши

Пациентларни ҳозирги вақтда имконияти бўлган АРД, шу жумладан Тивикай препаратини қабул қилишда ОИТВ ни бошқа шахсларга жинсий алоқа ёки қон орқали юқиш хавфини олдини ололмаслиги хақида хабардор қилиш керак. Шунинг учун тегишли эҳтиёткорлик чораларини кўришни давом эттириш керак.

Бошқа дори воситалари билан ўзаро таъсири

Тивикай препаратининг таъсирини ўзгартириши мумкин бўлган дори препаратлари (рецептли ва рецептсиз), ёки таъсири Тивикай препарати таъсири остида таъсири ўзгариши мумкин бўлган бошқа препаратлар билан бир вақтда қўллашда эҳтиёткорликка риоя қилиш керак (*Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар ва Дориларнинг ўзаро таъсири* бўлимига қаранг).

Этравирин (протеаза ингибиторлари билан кучайтирмай) эфавиренз, невирапин, типранавир/ритонавир, рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал ва далачой билан бир вақтда қўлланганида Тивикай препаратнинг тавсия қилинган дозаси суткада 2 марта 50 мг ни ташкил қилади (*Дориларнинг ўзаро таъсири* бўлимига қаранг).

Тивикай препаратини поливалент катионлар сақловчи антацидлар билан бирга қўллаш мумкин эмас. Тивикай препаратини ушбу препаратларни қўллашдан 2 соат олдин ёки 6 соат кейин қўллаш тавсия этилади (*Дориларнинг ўзаро таъсири* бўлимига қаранг).

Тивикай препаратини кальций ёки темир препаратлари қабул қилишдан 2 соат олдин ёки 6 соат кейин, овқат билан қабул қилиш керак (*Дориларнинг ўзаро таъсири* бўлимига қаранг).

Тивикай препарати метформиннинг концентрациясини ошириши мумкин. Даволаш вақтида пациентларни кузатишни амалга ошириш керак, ва метформиннинг дозасини тўғрилаш керак бўлиши мумкин (*Дориларнинг ўзаро таъсири* бўлимига қаранг).

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланиши

Фертиллик

Эркаklar ва аёлларда фертилликка Тивикай препаратининг таъсири юзасидан маълумотлар йўқ. Ҳайвонлардаги тадқиқотлар эркаklar ёки урғочиларда бўйида бўлиш қобилиятига долутегравириннинг таъсири йўқлигини кўрсатган (*Хавфсизлик бўйича клиника олди маълумотлари* бўлимига қаранг).

Ҳомиладорлик

Ҳомиладор аёллар иштирокида Тивикай препаратининг талабларга жавоб берувчи ва яхши назорат қилинган тадқиқотлар ўтказилмаган. Аёлларда Тивикай препаратининг ҳомиладорликка таъсири номаълум. Ҳайвонлардаги репродуктив токсикликни ўрганиш юзасидан тадқиқотларда долутегравирини йўлдош орқали ўтиши кўрсатилган. Тивикай препаратини ҳомиладорлик вақтида фақат, агар она учун фойда, ҳомила учун потенциал хавфдан юқори бўлган ҳолдагина қўллаш мумкин. (*Хавфсизлик бўйича клиника олди маълумотлари* бўлимига қаранг).

Лактация

Соғлиқни сақлаш соҳаси экспертларининг фикрига кўра ОИТВ-инфекциясини болага юқишини олдини олиш мақсадида ОИТВ-инфекцияланган аёллар, иложи борича эмизидан воз кечишлари керак. Агар сунъий озиқлантириш мумкин бўлмаса, антиретровирусли даволаш вақтида эмизидан тўғрисидаги масалани кўриб чиқишда эмизидан ва даволаш бўйича маҳаллий расмий раҳбарий тамойилларга риоя қилиш керак.

Ҳайвонларда олинган маълумотлар асосида, гарчи бу одамларда тасдиқланган бўлмасада, долутегравирни аёлларда кўкрак сути билан чиқарилиши кутилади.

Транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсири

Транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига Тивикай препаратининг таъсирини ўрганиш юзасидан тадқиқотлар ўтказилмаган. Пациентнинг транспорт воситаларини бошқариш ёки механизмлар билан ишлаш қобилиятини баҳолашда, пациентнинг клиник ҳолатини, шунингдек Тивикай препаратининг нохуш кўринишлари профилини ҳисобга олиш керак.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари ва белгилари

Ҳозирги вақтда Тивикай препаратининг дозасини ошириб юборилиши тўғрисида маълумотлар чекланган.

Юқорида бир марталик дозаларни (соғлом кўнгиллиларда 250 мг гача дозаларни) чекланган тажрибаси, “*Ножўя таъсирлари*” бўлимида таърифлангандан ташқари, ҳеч қандай алоҳида симптомлар ёки белгиларни аниқламаган.

Даволаш

Кейинчалик даволаш клиник кўрсатмаларга мувофиқ амалга оширилиши ёки мавжуд бўлса, миллий токсикологик марказларнинг тавсияларига мувофиқ келиши керак.

Тивикай препаратининг дозасини ошириб юборилишини специфик даволаш йўллари мавжуд эмас. Доза ошириб юборилган ҳолларда заруратга кўра синчков кузатув билан бирга сақлаб турувчи даволашни ўтказиш керак. Долутегравирни қон плазмаси оксиллари билан юқори боғланиши сабабли, диализ унинг анча миқдорини чиқарилишини таъминлаш эҳтимоли кам.

Чиқарилиш шакли

Плётка қобиқ билан қопланган таблеткалар, 50 мг, № 30

30 плётка қобиқ билан қопланган таблеткадан термомухрланувчи полиэтилен плётка, буралувчи полипропилен қопқоқ билан таъминланган ва ношаффоф юқори зичликдаги полиэтилен флаконда.

1 флакондан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон кутида.

Ҳар бир мамлакатда барча чиқарилиш шакллари бўлмаслиги мумкин.

Сақлаш шариоти

30°C дан юқори бўлмаган хароратда сақлансин.

Болалар ололмайдиган жойда сақлансин

Яроқлилик муддати

24 ой

Яроқлилик муддатининг тугаш санаси ўрамда кўрсатилган.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномасининг эгаси

GlaxoSmithKline Export Limited
980 Great West Road, Brentford,
Middlesex, TW8 9GS
UK

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лимитед
980 Грейт Вест Роад, Брентфорд,
Мидлсекс, TW8 9GS
Буюк Британия

Ишлаб чиқарувчи*Ишлаб чиқарувчи*

Glaxo Operation UK Limited*
Priory Street, Ware
Hertfordshire SG12 0DJ
UK

Глаксо Оперейшн ЮК Лимитед*
Ул. Приори, Вэр,
Хартфордшир, SG12 0DJ
Буюк Британия

Қадоқловчи

GlaxoWellcome S.A.*
Avenida de Extremadura, 3
09400 Aranda De Duero Burgos,
Spain

Глаксо Вэллком С.А.*
Авенида дэ Экстрэмадура 3,
09400 Аранда дэ Дуэро Бургос,
Испания

*ГСК компаниялари гуруҳининг аъзоси

Савдо белгилари ViiV Healthcare компаниялар гуруҳига тегишли ёки унинг лицензияси асосида ишлатилмоқда.

©2018 ViiV Healthcare компаниялар гуруҳи ёки унинг лицензиари. Барча ҳуқуқлар ҳимояланган.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:

«NOVOTEK» МЧЖ

100084, Тошкент ш., Ниёзбек Йўли кўч., 2.

Шахар телефони: +99871 1206035

Мобил телефони: +99899 8955556; +99890 3280128

Факс: +99871 1207306

Электрон манзил: ved@novotek.uz, oax70065@gsk.com