



## ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ТРИУМЕК

**Препаратнинг савдо номи:** Триумек

**Таъсир этувчи моддалар (ХПН):** долутегравир/абакавир/ламивудин

**Дори шакли:** плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

**Таркиби:**

**плёнка қобик билан қопланган битта таблетка қуйидагиларни сақлайди:**

**фаол моддалар:** 52,6 мг долутегравир натрий (50 мг долутегравирга эквивалент), 702,0 мг абакавир сульфати (600 мг абакавирга эквивалент), 300 мг ламивудин;

**ёрдамчи моддалар (таблетка ядроси):** Д-Маннитол, микрокристалл целлюлоза, повидон К29/32, натрий крахмал гликоляти, магний стеарати;

**ёрдамчи моддалар (таблетканинг плёнка қобиғи):** тўқ қизил рангли Опадрай II 85F90057 (қисман гидролизланган поливинил спирти, титан диоксиди, макрогол/ПЭГ, тальк, темир (II, III) оксиди, темир (III) оксиди).

**Таърифи:** бинафша рангли плёнка қобик билан қопланган, овал шаклдаги, икки томонлама қавариқ, бир томонида «572 Tr» гравировкаси бўлган таблеткалар.

**Фармакотерапевтик гуруҳи:** тизимли қўллаш учун вирусларга қарши препаратлар; ОИТВ-инфекциясини даволаш учун вирусларга қарши препаратлар, мажмуавий препаратлар.

**АТХ коди:** J05AR13.

### Фармакологик хусусиятлари

#### Фармакодинамикаси

##### Таъсир механизми

Долутегравир интегразанинг фаол участкаси билан боғланиб ва ОИТВ репликацияси цикли учун муҳим бўлган ретровирус дезоксирибонуклеин кислотаси (ДНК) интеграцияси вақтида занжирларни ўтказилиши босқичини блоклаб, ОИТВ интегразани ингибиция қилади. Тозаланган ОИТВ-1 интегразасидан ва дастлабки равишда ишлов берилган ДНК субстратидан фойдаланган ҳолда занжирларни ўтказилишининг биокимёвий таҳлили амалга оширилганида  $IC_{50}$  нинг 2,7 нМ ва 12,6 нМ дан иборат қийматлари олинган. *In vitro* шароитида долутегравир ёввойи типдаги ДНК-интеграза комплексининг фаол марказидан аста-секин диссоциацияланади ( $t_{1/2}$  71 соатни ташкил этади).

Абакавир ва ламивудин қайтувчан транскриптазанинг нуклеозидли ингибиторлари гуруҳига мансуб бўлиб, ОИТВ-1 ва ОИТВ-2 нинг кучли селектив ингибиторлари бўлиб ҳисобланади. Абакавир ҳам, ламивудин ҳам хужайра ички киназалари томонидан босқичма-босқич метаболизмга учрайди ва тегишли трифосфатлар (ТФ) ҳосил бўлади, мазкур трифосфатлар суткада бир марта қўллашни таъминловчи хужайра ички ярим чиқарилиши даври узайтирилган фаол метаболитлар ҳисобланади (*Фармакокинетикаси, Чиқарилиши* бўлимига қаранг). Ламивудин-ТФ ва карбовир-ТФ (абакавирнинг фаол трифосфат шакли) субстрат сифатида намоён бўлади ва ОИТВ нинг қайтувчан транскриптазасининг (КТ) рақобатли ингибитори бўлиб ҳисобланади. Бироқ уларнинг вирусларга қарши асосий таъсири препаратнинг монофосфат шаклини вирус ДНКси занжирига тизилиб олиши билан боғлиқ бўлиб, бу занжирни узилишига олиб келади. Ламивудин ва абакавирнинг трифосфатлари одам организми хужайраларининг ДНК-полимеразаларига нисбатан анча кам яқинликка эгадир.

##### Фармакодинамик самаралари

Долутегравирни монотерапия сифатида қабул қилган, ОИТВ-1 билан инфекцияланган пациентларда оптимал дозани аниқлаш мақсадида ўтказилган рандомизацияланган тадқиқотда (ING111521), долутегравирни суткада бир марта қабул қилинганда 2 мг, 10 мг

ва 50 мг долутегравир учун мувофиқ равишда 1,5, 2,0 ва 2,5 log<sub>10</sub> ни ташкил этувчи дастлабки даражасига нисбатан, 11- чи кунга келиб, ОИТВ-1 РНК си ўртача пасайиши билан намоён бўлувчи вирусларга қарши тез ва дозага боғлиқ таъсири қайд этилган. Вирусларга қарши мазкур жавоб долутегравирни 50 мг дозада қабул қилган пациентлар гуруҳида охириги доза қабул қилинган пайтдан бошлаб, 3-4 кун давомида сақланиб турилган.

*Ҳужайралар культурасида вирусларга қарши фаоллиги*

ОИТВ-1 ВаL штамми ёки ОИТВ-1 NL432 штамми билан инфекцияланган периферик қоннинг мононуклеар ҳужайраларида (ПКМХ) долутегравирнинг IC<sub>50</sub> (репликацияни 50% га ингибиция қилувчи концентрацияси) мувофиқ равишда 0,51 нМ ва 0,53 нМ ни ташкил этган. ОИТВ-1 ПШВ штамми билан инфекцияланган МТ-4 ҳужайраларидан фойдаланилганида IC<sub>50</sub> нинг 0,71 ва 2,1 нМ қийматлари олинган.

ОИТВ-1 нинг 24 та клиник изолятларидан [М гуруҳидаги (А, В, С, D, Е, F ва G филогенетик тармоқлари) ва О гуруҳидаги], шунингдек ОИТВ-2 нинг 3 та клиник изолятларидан иборат панелда периферик қон мононуклеарлари таҳлилида IC<sub>50</sub> нинг ўртача геометрик қиймати 0,20 нМ ни ташкил этган, ОИТВ-1 учун IC<sub>50</sub> нинг қийматлари 0,02 дан 2,14 нМ гача ўзгариб турган, айти вақтда ОИТВ-2 изолятлари учун IC<sub>50</sub> нинг ўртача геометрик қиймати 0,18 нМ ни ташкил этган, IC<sub>50</sub> нинг қийматлари эса 0,09 дан 0,61 нМ гача ўзгариб турган.

*Вирусларга қарши бошқа препаратлар билан бирга қўлланганда вирусларга қарши фаоллиги*

Долутегравир ва ОИТВ га нисбатан типик фаолликка эга бўлган вирусларга қарши бошқа дори препаратлари қўлланилганида антагонистик таъсирлар қайд этилмаган (*in vitro* шароитида баҳолашни ставудин, абакавир, эфавиренз, невирапин, лопинавир, ампренавир, энфувиртид, маравирик, адефовир ва ралтегравир билан бирга қўллаб, шахмат тартибида танланган ҳолда ўтказилган). Бундан ташқари ОИТВ га нисбатан типик фаолликка эга бўлмаган вирусларга қарши препаратлар (рибавирин) долутегравирнинг фаоллигига сезиларли таъсир кўрсатмаган.

Ҳужайралар культурасида қайтар транскриптазининг нуклеозид ингибиторлари (ҚТНИ) бўлган диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир, зальцитабин ёки зидовудин билан, қайтар транскриптазининг нонуклеозидли ингибитори (ҚТНИИ) невирапин билан ёки протеаза ингибитори (ПИ) билан биргаликда абакавирнинг вирусларга қарши фаоллигида антагонизм қайд этилмаган. Ламивудин ва бошқа антиретровирус препаратлари (ўрганилган препаратлар: абакавир, диданозин, невирапин, зальцитабин ва зидовудин) қўлланилганида *in vitro* антагонистик самаралар қайд этилмаган.

*Одамнинг қон зардоби ва қон зардоби оқсилларининг таъсири*

Долутегравир учун периферик қоннинг мононуклеар ҳужайралари (ПКМХ) да IC<sub>90</sub> қиймати плазма оқсиллари билан боғланишига доир тузатишни ҳисобга олиб (РА-IC<sub>90</sub>), 64 нг/мл ни ташкил этди. Илгари интеграза ингибиторларини қабул қилмаган пациентларда 50 мг ли бир марталик доза қабул қилинганидан кейин долутегравирнинг барқарор концентрацияси белгиланган РА-IC<sub>90</sub> қийматидан 19 марта ошган ҳолда 1,20 мкг/мл ни ташкил этган.

*In vitro* тадқиқотларида плазма оқсиллари билан боғланишини ўрганиш шуни кўрсатадики, терапевтик концентрацияларида абакавир одам қонида плазма оқсиллари билан кучсиз ёки ўртача (~ 49%) боғланади. Ламивудин, терапевтик дозалар диапазонида тўғри прапорционал фармакокинетикани намоён қилади ва қонда плазма оқсиллари билан кучсиз (36% дан кам) боғланади.

*In vitro* резистентлик (долутегравир)

**ОИТВ-1 нинг ёввойи типи изолятлари.** 112 кун давом этган пассаж вақтида ПШВ штаммидан фойдаланилганида долутегравирга юқори резистентликка эга бўлган вируслар аниқланмаган, интеграза генининг консерватив позицияларида S153Y ва S153F алмаштирилган ҳолда олинган резистент вируслар гуруҳларининг пассажларида максимал 4,1 марталик ўзгариш кузатилган. Долутегравир иштирокида ОИТВ-1 нинг ёввойи типи

NL432 штамми пассажи 56-кунда E92Q ( $\checkmark$ C=3,1 (ўзгаришлар сони) бўлган қайта экилган вирус гуруҳи) ва G193E ( $\checkmark$ C=3,2 бўлган қайта экилган вирус гуруҳи) ни алмаштиришга олиб келган. Долутегравир иштирокида ОИТВ-1 ёввойи типининг В, С ва А/Г субтиплари пассажи R263K, G118R ва S153T ни алмаштиришга олиб келган.

*In vivo шароитда резистентлик (долутегравир): илгари интеграза ингибиторларини (ИИИ) қабул қилмаган пациентлар*

Илгари даволанмаган, долутегравирни суткада 1 марта 50 мг дозада қабул қилган пациентларда ИИИ га резистентлик билан боғлиқ мутациялар ёки асосий даволаш бўйича қайтар транскриптазининг нуклеозид ингибиторларига (ҚТНИ) даволаш билан боғлиқ чидамлилиқ қайд этилмаган (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO ва ARIA тадқиқотлари). SAILING тадқиқотида илгари даволанган, аммо ИИИ қабул қилмаган пациентларда (долутегравир гуруҳида n=354) долутегравир гуруҳида вирусологик самарасизлиги бўлган 17 пациентдан 4 нафариди даволаш билан боғлиқ чидамлилиқ 48-хафтада кузатилган. Ушбу 4 пациентдан 2 нафариди  $\checkmark$ C максимал қиймати 1,93 бўлган интеграза генида R263K ягона алмаштирилиши, 1 пациентда  $\checkmark$ C максимал қиймати 0,92 бўлган интегразанинг V151V/I полиморф алмаштирилиши кузатилган ва 1 пациентда интегразанинг мутацияси аввал бошиданок кузатилган, тахмин қилинганидек, у илгари ИИИ ни қабул қилган ёки ИИИ га чидамли бўлган вирус билан касалланган (*Клиник тадқиқотлар* бўлимига қаранг).

*In vitro ва in vivo резистентлик (абакавир ва ламивудин)*

Абакавирга резистент бўлган ОИТВ-1 изолятлари *in vitro* ва *in vivo* шароитларида олинган бўлиб, улар қайтар транскриптазининг (ҚТ) кодонларида (M184V, K65R, L74V ва Y115F кодонларида) маълум бир генотипик ўзгаришлар билан характерланади. Абакавир билан *in vitro* шароитидаги селекцияси вақтида M184V мутацияси биринчи бўлиб юз берган ва  $IC_{50}$  ни тахминан икки марта ошишига олиб келган, бу ўзгаришлар сонининг клиник бўсага қиймати - 4,5 дан пастдир. Дори препаратининг ошиб борувчи концентрацияларида давом этувчи пассаж ҚТ нинг икки ёқлама 65R/184V ва 74V/184V мутациясини ёки уч ёқлама 74V/115Y/184V мутациясини танлаб олинишига олиб келган. Иккита мутация абакавирга нисбатан сезувчанликни 7 ва 8 марта ўзгаришига олиб келган ва учта мутациянинг мажмуаси сезувчанликни 8 баробардан ортиқ ўзгаришини талаб этган.

ОИТВ-1 нинг ламивудинга нисбатан резистентлиги вирус ҚТнинг фаол марказига яқин жойлашган M184I ёки M184V аминокислотасини алмаштирилиши билан боғлиқ бўлган. Мутациянинг ушбу варианты *in vitro* шароитда ҳам, ОИТВ-1 билан касалланган антиретровирус даволашни, жумладан ламивудинни ичига олган даволашни қабул қилаётган пациентларда ҳам учрайди. M184V кодонида мутацияда ламивудинга сезувчанлик сезиларли равишда пасаяди ва вируснинг *in vitro* репликациясига қодирлиги сезиларли даражада камаяди. M184V мутацияси абакавирга нисбатан резистентликни тахминан 2 баробар ошиши билан боғлиқ, аммо абакавирга нисбатан клиник резистентликка олиб келмайди.

Абакавирга нисбатан резистент бўлган изолятлар ламивудинга нисбатан паст сезувчанликни намоён қилиши ҳам мумкин. Абакавир/ламивудин мажмуасининг M184V/I ни алмаштирилиши билан ёки усиз K65R алмаштирилишлари билан вирусларга ва L74V плус M184V/I алмаштирилиши бўлганида вирусларга нисбатан сезувчанлиги паст бўлиши намоёиш қилинган.

*Электрокардиограмма (ЭКГ) кўрсаткичларига таъсири*

Рандомизацияланган кесишган плацебо назоратли клиник тадқиқотда 42 нафар соғлом кўнгиллилар плацебонинг бир марталик дозасини, долутегравирни суспензия шаклида 250 мг дозада (экспозицияси, мувозанат ҳолатида 50 мг дозада суткада 1 марта қабул қилинганидаги экспозициядан тахминан 3 марта ортиқ бўлади) ва моксифлоксацинни (400 мг, фаол назорат препарати) тасодифий тартибда қабул қилишган. Долутегравир, препарат қабул қилинганидан кейин 24 соат давомида QTc интервалини узайишини келтириб чиқармаган. ЭКГ нинг дастлабки кўрсаткичлари ва плацебони қабул қилиш бўйича тузатиш киритилганидан кейин Фредерик формуласи бўйича тузатиш билан QTc ни

максимал ўртача ўзгариши (QTcF) 1,99 мс (1 томонлама 95% ли ишончли интервалнинг (ИИ) юқори чегараси – 4,53 мс) ни ташкил этган.

Абакавир ёки ламивудин билан худди шундай тадқиқотлар ўтказилмаган.

#### *Буйрак функциясига таъсири*

Долутегравирни қондаги зардоб креатинини клиренсига (КК) таъсири, йогексол билан ўтказилган синамада калавалар фильтрацияси тезлиги (КФТ) ва парааминогиппурат билан ўтказилган синамада буйракдаги самарали плазма оқими (БСПО), 14 кун давомида долутегравирни 50 мг дозада суткада 1 марта (n=12), 50 мг дан суткада 2 марта (n=13) ёки плацебони суткада 1 марта (n=12) қабул қилган 37 нафар соғлом қўнгиллилар иштирокидаги 3 та параллел гуруҳ бўлган очиқ рандомизацияланган плацебо назоратли тадқиқотда баҳоланган. Долутегравир билан даволашнинг биринчи ҳафтасида КК кўрсаткичини ўртача пасайиши қайд этилган бўлиб, бу клиник тадқиқотларда кузатилган пасайишга мос келган. Ҳар иккала дозада қабул қилинганида долутегравир КФТ ёки БСПО га сезиларли таъсир кўрсатмаган. Ушбу маълумотлар, клиник тадқиқотларда кузатиладиган креатинин даражасини кичик миқдорда ошиши проксимал буйрак каналчаларида 2(ОСТ2) органик катионлари ташувчисини нопатологик ингибиция қилиниши оқибатида юз беради ва бу креатининни буйрак каналчалар орқали секрециясига олиб келади деб тахмин қилишга имкон берадиган *in vitro* шароитидаги тадқиқотларни тасдиқлайди.

#### *Фармакокинетикаси*

ТРИУМЕК таблеткаларда препаратининг алоҳида қўлланилган ТИВИКАЙ таблеткаларда ва КИВЕКСА таблеткаларда препаратларига биоэквивалентлиги намойиш қилинган. Бу, соғлом қўнгиллиларда (n = 62) долутегравир таблеткалари 1 × 50 мг плус абакавир 1 × 600 мг/ламивудин 1 × 300 мг таблеткалари (оч қоринга қўллаш) билан қиёсий равишда, бир марта (оч қоринга) қўлланган ТРИУМЕК препаратининг биоэквивалентлигини ўрганиш юзасидан икки томонлама кесишган тадқиқот жараёнида, намойиш қилинган. Ушбу тадқиқотда алоҳида когортада таркибида ёғ миқдори юқори бўлган овқатнинг долутегравир, абакавир ёки ламивудиннинг экспозициясига клиник жиҳатдан аҳамиятли таъсири кузатилмаган. Ушбу маълумотлар, ТРИУМЕК препаратини овқатланишдан қатъий назар қабул қилиш мумкинлигидан далолат беради.

Долутегравир, ламивудин ва абакавирнинг фармакокинетик хусусиятлари қуйида таърифланган.

#### *Сўрилиши*

Долутегравир, абакавир ва ламивудин ичга қабул қилинганидан кейин тезда сўрилади. Долутегравирнинг мутлоқ биокиришаолишлиги аниқланмаган. Катталарда абакавир ва ламивудиннинг мутлоқ биокиришаолишлиги ичга қабул қилинганида мувофиқ равишда 83% ва 80–85% ни ташкил этади. Зардобда максимал концентрациясига эришишгача бўлган ўртача вақт ( $t_{max}$ ) долутегравир учун (таблетка шаклидаги препарат қабул қилинганидан кейин) тахминан 2–3 соатни, абакавир учун 1,5 соатни ва ламивудин учун 1,0 соатни ташкил этади.

Долутегравирнинг суткада бир марта 50 мг ли кўп мартали дозалари ичга қабул қилинганидан кейин мувозанат ҳолатида фармакокинетик параметрларининг ўртача геометрик қийматлари:  $AUC_{24} = 53,6$  мкг×соат/мл,  $C_{max} = 3,67$  мкг/мл ва  $C_{24} = 1,11$  мкг/мл ни ташкил этади. 600 мг абакавирни ичга бир марта қабул қилинганидан кейин ўртача  $C_{max}$  4,26 мкг/мл ни, ўртача  $AUC_{\infty}$  эса 11,95 мкг×соат/мл ни ташкил этади. Ламивудиннинг 300 мг суткада бир марта кўп мартали дозалари етти кун давомида ичга қабул қилинганидан кейин мувозанат ҳолатида ўртача  $C_{max}$  2,04 мкг/мл ни, ўртача  $AUC_{24}$  эса 8,87 мкг×соат/мл ни ташкил этади.

#### *Тақсимланиши*

Долутегравирнинг тахминий тақсимланиш ҳажми (суспензия шаклида ичга қабул қилинганидан кейин,  $Vd/F$ ) 12,5 л ни ташкил этади. Абакавир ва ламивудинни вена ичига юборилган ҳолда ўтказилган тадқиқотларда тахминий ўртача тақсимланиш ҳажми мувофиқ равишда 0,8 л/кг ва 1,3 л/кг ни ташкил этиши намойиш қилинган.

*In vitro* шароитида олинган маълумотларга мувофиқ, долутегравир одам қон плазмаси оксиллари билан сезиларли даражада (тахминан 99,3%) боғланади. Долутегравирни қон плазмаси оксиллари билан боғланиши долутегравирнинг концентрациясига боғлиқ эмас. Радиоактив нишонланган препаратнинг умумий концентрациясини қон ва плазмадаги нисбати ўртача 0,441-0,535 ни ташкил этган, бу радиоактив нишонланган препаратни қоннинг хужайра компонентлари билан минимал боғланишини кўрсатади. Қон плазмасида боғланмаган долутегравир фракцияси соғлом кўнгилиларда тахминан 0,2-1,1% ни, жигар функцияси ўртача даражада бузилиши бўлган пациентларда 0,4-0,5% ни, буйрак функцияси оғир даражада бузилиши бўлган пациентларда 0,8-1,0% ни ва ОИТВ-1 билан касалланган пациентларда 0,5% ни ташкил этади. *In vitro* шароитидаги тадқиқотларда, терапевтик концентрацияларда юборилганида абакавир одам қон плазмаси оксиллари билан кучсиз ёки ўртача (тахминан 49%) боғланиши аниқланган. Ламивудин терапевтик дозалар диапазонида *in vitro* шароитда чизикли фармакокинетикани намойиш қилади ва қон плазмаси оксиллари билан оз даражада (36% дан кам) боғланади. Долутегравир, абакавир ва ламивудин цереброспинал суюқликда (ЦСС) мавжуд бўлади. Илгари даволанмаган, 16 ҳафта давомида абакавир/ламивудин билан мажмуада долутегравир билан стабил даволанаётган 12 нафар пациентда ЦСС да долутегравирнинг концентрацияси ўрта ҳисобда 2-чи ҳафтада 15,4 нг/мл ни ва 16-ҳафтада 12,6 нг/мл ни ташкил этган ҳолда, 3,7 нг/мл дан 23,2 нг/мл гача диапазонда бўлган (қон плазмасида боғланмаган препаратнинг концентрацияси билан бир хил даражада). Долутегравирнинг ЦСС ва қон плазмасидаги концентрациясининг нисбати 0,11% дан 2,04% гачани ташкил этади. ЦСС да долутегравирнинг концентрациялари  $IC_{50}$  дан ошиб кетган, бу РНК ОИТВ-1 бўлган пациентларда 2 ҳафталик даволашдан кейин 2,2 log ва 16-ҳафталик даволашдан кейин 3,4 log бўлган пациентларда дастлабки даражасига нисбатан ЦСС да концентрацияни ўртача пасайишини тасдиқлайди (*Фармакодинамикаси* бўлимига қаранг). Абакавирни ўрганиш юзасидан ўтказилган тадқиқотларда ЦСС ва қон плазмасида АУС нинг ўзаро нисбати 30% дан 44% гачани ташкил этади. Препаратни 600 мг дозада суткада икки марта қўлланганида абакавирнинг максимал концентрацияси абакавирнинг  $IC_{50}$  қийматидан 9 марта юқори бўлади ва у 0,08 мкг/мл ёки 0,26 мкмоль ни ташкил этади. Ламивудиннинг ЦСС даги концентрациясини зардобдаги концентрациясига ўртача нисбати препарат ичга қабул қилинганидан кейин 2-4 соатдан сўнг тахминан 12% ни ташкил этади. Ламивудинни МНТ га ўтишининг ҳақиқий даражаси, шунингдек клиник самарадорлиги билан бирор-бир боғлиқлиги маълум эмас. Долутегравир эркалар ва аёллар жинсий йўлларида аниқланади. Цервиковагинал суюқликда, бачадон бўйинчаси ва қин тўқималарида АУС қиймати мувозанат ҳолатида қон плазмасидаги тегишли кўрсаткичнинг 6-10% ни ташкил этган. Спермада АУС қиймати мувозанат ҳолатида қон плазмасидаги тегишли кўрсаткичнинг 7% ни, тўғри ичак тўқималарида эса - 17% ни ташкил этган.

#### Метаболизм

Долутегравир СҮРЗА изоферментининг сезиларли бўлмаган (одамда массалар баланси тадқиқотида умумий қабул қилинган дозанинг 9,7 фоизи) иштирокида энг аввало уридин-дифосфат-глюкуронозилтрансфераза (УДФ-ГТ1А1) томонидан метаболизмга учрайди. Долутегравир қон плазмасида айланиб юрган асосий компонент бўлиб ҳисобланади; буйраклар орқали ўзгармаган ҳолда кўп бўлмаган миқдорда (дозанинг < 1%) чиқарилади. Ичга қабул қилинган умумий дозанинг 53 фоизи ичак орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Ушбу ҳолат таъсир этувчи модданинг тўлиқ ёки қисман нотўлиқ сўрилиши билан ёки сафро билан глюкуронизацияланган конъюгат ҳолида чиқарилиши билан изоҳланиши номаълум бўлиб, мазкур конъюгат кейинчалик ичакда дастлабки бирикмани ҳосил қилиб, парчаланиши мумкин. Ичга қабул қилинган умумий дозанинг 31 фоизи сийдик билан долутегравир глюкурониди эфири (умумий дозанинг 18,9 фоизи), N-деалкилланган метаболити (умумий дозанинг 3,6 фоизи) ва бензил углеродини оксидлаш йўли билан ҳосил қилинган метаболити (умумий дозанинг 3,0 фоизи) шаклида чиқарилади. Абакавир асосан жигарда метаболизмга учрайди ва қабул қилинган дозанинг 2% дан

камроғи буйрак орқали ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Одамда абакавир асосан алкогольдегидрогеназа таъсири остида 5'-карбон кислотасини ҳосил қилган ҳолда ва глюкуронизация йўли билан препаратнинг қабул қилинган дозасини тахминан 66% ни ташкил этувчи 5'-глюкуронидни ҳосил қилиб, метаболизмга учрайди. Кўрсатилган метаболитлар сийдик билан чиқарилади.

Ламивудин деярли метаболизмга учрамайди. Ламивудин асосан буйрак орқали ўзгармаган ламивудин кўринишида чиқарилади. Ламивудин билан метаболит ўзаро таъсирлар бўлиши эҳтимоли кам, чунки жигарда препаратнинг озгина (10% дан кам) қисми метаболизмга учрайди.

#### Чиқарилиши

Долутегравирнинг ярим чиқарилишининг якуний даври тахминан 14 соатни, тахминий клиренси эса (CL/F) – 0,56 л/соатни ташкил этади.

Абакавирнинг ўртача ярим чиқарилиш даври тахминан 1,5 соатни ташкил этади. Хужайра ичидаги фаол метаболити бўлган карбовиртрифосфат (ТФ) нинг ярим чиқарилиш даври якуний фазасининг ўртача геометрик қиймати, мувозанат ҳолатда 20,6 соатни ташкил этади. Абакавирнинг 300 мг дан суткада икки марта қўлланидиган кўп марталик дозаларини ичга қабул қилинганидан кейин, абакавирни сезиларли тўпланиши кузатилмайди. Абакавирни чиқарилиши жигардаги метаболизм орқали амалга оширилади ва кейинчалик метаболитлари асосан сийдик билан чиқарилади. Сийдикда абакавирнинг юборилган дозасини тахминан 83% метаболитлар кўринишида ва ўзгармаган ҳолда аниқланади. Қолган қисми ахлат билан чиқарилади.

Ламивудиннинг кузатилган ярим чиқарилиш даври 5 соатдан 7 соатгачани ташкил этади. Ламивудинни суткада бир марта 300 мг дозада қабул қилган пациентларда хужайра ичидаги ламивудин-ТФ ни ярим чиқарилиш даврининг якуний фазаси 16-19 соатни ташкил этади. Ламивудиннинг ўртача тизимли клиренси тахминан 0,32 л/соат/кг га тенг, унинг катта қисмини органик катионларнинг транспорт тизими орқали буйрак каналчалари орқали фаол секреция ёрдамида амалга ошириладиган буйрак клиренси (70% дан ортиқ) ташкил этади.

#### Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари

##### Болалар

Илгари антиретровирус терапияни қабул қилган ОИТВ-1 инфекцияси бўлган, 12 ёшдан 18 ёшгача бўлган 23 нафар болалар ва ўсмирлар иштирокидаги педиатрик тадқиқотда долутегравирнинг фармакокинетикаси 10 нафар болада баҳоланган. Долутегравирнинг фармакокинетикасини ўрганиш бўйича маълумотлар, долутегравирни болаларда 50 мг дозада суткада бир марта қўлланилиши долутегравирни 50 мг дозада суткада бир марта қабул қилган катта ёшдаги пациентларда кузатилган экспозицияси билан бир хил бўлган долутегравирнинг экспозициясига олиб келишини намоён этган (1-жадвалга қаранг).

**1-жадвал. Болалардаги фармакокинетик параметрлари (n=10)**

Ёш/тана вазни	Долутегравирни нг дозаси	Долутегравирнинг фармакокинетик параметрларини баҳолаш ўртача геометрик (КВ %)		
		AUC <sub>(0-24)</sub> мкг х соат/мл	C <sub>max</sub> мкг/мл	C <sub>24</sub> мкг/мл
12 дан <18 ёшгача ≥40 кг <sup>a</sup>	50 мг суткада 1 марта <sup>a</sup>	46 (43)	3,49 (38)	0,90 (59)

<sup>a</sup> Тана вазни 37 кг бўлган бир пациент препаратни 35 мг дозада суткада бир марта қабул қилган.

Абакавир ва ламивудинни мувофиқ равишда суткада 600 мг ва 300 мг дозада қабул қилган ўсмирлар бўйича чекланган маълумотлар мавжуд. Фармакокинетик параметрлари катта ёшдаги шахсларда қайд этилган параметрлар билан ўхшаш бўлган.

Кекса ёшдаги пациентлар

ОИТВ-1 инфекцияси бўлган катта ёшдаги пациентларда олинган маълумотлардан фойдаланган ҳолда долутегравирнинг популяцион фармакокинетик таҳлили, ёшнинг долутегравирнинг экспозициясига клиник аҳамиятли таъсири йўқлигини кўрсатган.

65 ёшдан ошган пациентларда долутегравир, абакавир ва ламивудиннинг фармакокинетикасига доир маълумотлар чекланган.

Жигар функциясини бузилиши бўлган пациентлар

Препаратлар алоҳида қўлланганда долутегравир, абакавир ва ламивудиннинг фармакокинетикасига доир маълумотлар олинган. Абакавир учун олинган маълумотларга асосланиб, ТРИУМЕК препаратини жигар функциясини ўртача ва оғир даражада бузилишлари бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди.

Абакавир асосан жигарда метаболизмга учрайди. Абакавирнинг фармакокинетикаси жигар функциясининг енгил даражада бузилишлари (Чайлд-Пью шкаласи бўйича 5–6 балл) бўлган пациентларда ўрганилган. Тадқиқот натижалари, абакавирнинг АUC кўрсаткичи ўртача 1,89 марта, ярим чиқарилиш даври эса - 1,58 марта ошганини кўрсатган. Жигар касалликларида айрим метаболитларининг АUC кўрсаткичи ўзгармаган. Бироқ ушбу метаболитларни ҳосил бўлиш ва чиқарилиш тезлиги пасайган. Абакавирнинг дозасини пасайтириш, жигар функциясининг енгил даражада бузилишлари бўлган пациентларда талаб қилиниши мумкин. Бундай пациентларни даволаш учун фақат абакавирни сақловчи препаратни (ЗИАГЕН) қўллаш лозим. Жигар функциясининг ўртача ва оғир даражадаги бузилишлари бўлган пациентларда абакавирнинг фармакокинетикасига доир тадқиқотлар ўтказилмаган. Бундай пациентларда абакавирнинг плазмадаги концентрацияларини ўзгарувчан бўлиши ва кўпчилик ҳолларда юқори бўлиши кутилади. Шу боисдан, ТРИУМЕК препаратини жигар функциясининг ўртача ва оғир даражадаги бузилишлари бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди.

Жигар функциясининг ўртача ва оғир даражадаги бузилишлари бўлган пациентларда ламивудинни ва жигар функциясининг ўртача даражадаги бузилишлари бўлган пациентларда долутегравирни қўллашга доир маълумотлар, жигар функциясини бузилиши ламивудин ва долутегравирнинг фармакокинетикасига аҳамиятли таъсир кўрсатмаслигидан далолат беради. Долутегравир асосан жигарда метаболизмга учрайди ва чиқарилади. Жигар функциясининг ўртача даражадаги бузилишлари (Чайлд-Пью бўйича В синфи) бўлган 8 нафар пациентда ва назорат гуруҳидаги катта ёшдаги 8 нафар соғлом кўнгиллиларда ўтказилган қиёсий тадқиқотда, долутегравирнинг бир марталик 50 мг ли дозаси қабул қилинганидан кейин долутегравирнинг экспозицияси иккала гуруҳда бир хил бўлган. Жигар функциясининг оғир даражадаги бузилишини долутегравирнинг фармакокинетикасига таъсири ўрганилмаган.

Буйрак функциясини бузилиши бўлган пациентлар

Препаратлар алоҳида қўлланилганида долутегравир, абакавир ва ламивудиннинг фармакокинетикасига доир маълумотлар олинган. ТРИУМЕК препаратини креатинин клиренси <50 мл/минут бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди, чунки буйрак функциясининг бузилишлари бўлган пациентларда долутегравир ёки абакавирнинг дозасига тузатиш киритилиши талаб қилинмаслигига қарамай, бундай пациентларда ламивудиннинг дозасини пасайтириш лозим. Креатинин клиренси < 50 мл/минут бўлган пациентларда ламивудинни монопрепарат (ЭПИВИР) кўринишида буюриш лозим.

Тадқиқотлар, буйрак функциясининг бузилишлари бўлган пациентларда ламивудиннинг қон плазмасидаги концентрациясини (AUC), клиренсини пасайиши ҳисобига ошиб боришини кўрсатган.

Абакавир асосан жигарда метаболизмга учрайди ва абакавирнинг дозасини тахминан 2% сийдик билан ўзгармаган ҳолда чиқарилади. Абакавирнинг фармакокинетикаси буйрак касаллигининг терминал босқичи бўлган ва буйрак функцияси нормал бўлган пациентларда ўхшаш бўлган.

Долутегравирни чиқарилишининг иккинчи даражали йўли, ўзгармаган таъсир этувчи модданинг буйрак клиренси ҳисобланади. Буйрак функциясининг оғир даражадаги бузилишлари (КК <30 мл/минут) бўлган пациентларда долутегравирнинг

фармакокинетикасини ўрганиш юзасидан тадқиқот ўтказилган. Буйрак функциясининг оғир даражадаги бузилишлари (КК <30 мл/минут) бўлган пациентлар ва соғлом кўнгиллилар ўртасида фармакокинетика бўйича клиник аҳамиятли фарқлар кузатилмаган. Долутегравир диализда бўлган пациентлар гуруҳида ўрганилмаган, шундай бўлсада, экспозицияси бўйича фарқлар кутилмайди.

Дори препаратларининг метаболизмида иштирок этувчи ферментларнинг полиморфизми

Дори препаратларининг метаболизмида иштирок этувчи ферментларнинг тез-тез учрайдиган полиморфизми, долутегравирнинг фармакокинетикасини клиник аҳамиятли даражада ўзгартириши юзасидан далиллар йўқ. Соғлом кўнгиллилар иштирокидаги клиник тадқиқотларда, олинган фармакогеном намуналардан фойдаланган ҳолда ўтказилган мета-тахлилда, долутегравирнинг кучсиз метаболизми қайд этилган УДФ-ГТ1А1 (n=7) генотибли пациентларда долутегравирнинг клиренси 32% га пасайган, АУС кўрсаткичи эса, УДФ-ГТ1А1 (n=41) ёрдамида нормал метаболизм билан ассоциацияланган генотибли тадқиқот иштирокчиларига нисбатан, 46% га юқори бўлган. СҮР3А4, СҮР3А5 ва NR1I2 изоферментларининг полиморфизми долутегравирнинг фармакокинетикасидаги фарқлар билан боғлиқ бўлмаган.

Жинс

Соғлом кўнгиллилар (эркаклар n=17, аёллар n=24) иштирокидаги тадқиқотда олинган маълумотларга асосланиб, долутегравирнинг экспозицияси эркакларга нисбатан, аёлларда биров (тахминан 20% га) юқори эканлиги аниқланган. Катта ёшдаги пациентлар иштирок этган клиник тадқиқотларнинг IIв Фазаси ва III Фазасида олинган жамланма фармакокинетик маълумотларидан фойдаланиб ўтказилган популяцион фармакокинетик таҳлил, жинсининг долутегравирнинг экспозициясига клиник аҳамиятли таъсирини кўрсатмаган.

Жинсининг фармакокинетик параметрларга таъсирини инобатга олиб, долутегравир, абакавир ёки ламивудиннинг дозасига тузатиш киритиш заруратига доир далиллар мавжуд эмас.

Ирқий мансублик

Катта ёшдаги пациентлар иштирок этган клиник тадқиқотларнинг IIв Фазаси ва III Фазасида олинган жамланма фармакокинетик маълумотларидан фойдаланиб ўтказилган популяцион фармакокинетик таҳлил, ирқий мансубликнинг долутегравирнинг экспозициясига клиник аҳамиятли таъсирини кўрсатмаган. Япон миллатига мансуб пациентларда долутегравир бир марта ичга қабул қилинганидан кейин унинг фармакокинетикаси ғарблик элатлардаги (АҚШ аҳолиси) фармакокинетикага ўхшаш эканлиги исботланган.

Ирқий мансубликнинг фармакокинетик параметрларга таъсирини инобатга олиб, долутегравир, абакавир ёки ламивудиннинг дозасига тузатиш киритиш заруратига доир далиллар мавжуд эмас.

В ёки С гепатитининг ёндош кечувчи инфекцияси

Популяциягаон фармакокинетик таҳлил, С гепатити вирусининг ёндош инфекцияси долутегравирнинг экспозициясига клиник аҳамиятли таъсир қилмаслигини кўрсатган. В гепатити вирусининг ёндош инфекцияси бўлган пациентлар тўғрисидаги фармакокинетик маълумотлар чекланган (В гепатити вируси инфекцияси бўлган пациентларда ТРИУМЕК препаратини қўллаш бўйича Махсус кўрсатмалар бўлимига қаранг).

Клиник тадқиқотлар

Даволаш тажрибасига эга бўлмаган пациентлар

Илгари антиретровирус терапияни қабул қилмаган, ОИТВ инфекцияси бўлган пациентларда ТРИУМЕК препаратининг самарадорлиги учта тадқиқот: SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) ва FLAMINGO (ING114915) маълумотлари таҳлилига асосланган.

SINGLE тадқиқотида 833 нафар пациент рандомизация қилинган ва долутегравирнинг камида битта дозасини 50 мг дозасини суткада бир марта ва абакавир-ламивудинни (DTG + ABC/3TC) фиксацияланган дозада ёки эфавиренз-тенофовир-эмтрицитабинни (EFV/TDF/FTC) фиксацияланган дозада қабул қилишган. Тадқиқот бошланишида



пациентларнинг ўртача ёши 35 ёшни ташкил этган, пациентларнинг 16% аёл жинсига, 32% европоид ирқига мансуб бўлган, 7% да С гепатити вирусининг ёндош инфекцияси бўлган ва 4% да С синфига мансуб комплементга боғлиқ цитотоксиклик (КБЦ) бўлган; ушбу тавсиф кўрсаткичлари даволаш гуруҳларида ўхшаш бўлган. 48 ҳафта ўтгач натижалар (жумладан муҳим натижавий ковариатлар бўйича) 2-жадвалда тақдим этилган.

**2-жадвал. SINGLE тадқиқотида 48 ҳафтада рандомизацияланган даволашнинг вирусологик натижалари (дарҳол акс эттириш алгоритми)**

	48 ҳафта	
	DTG 50 мг + ABC/3ТС суткада бир марта N = 414	EFV/TDF/FTC суткада бир марта N = 419
<50 РНК ВИЧ-1 нусхалар/мл	88%	81%
Даволаш вариантлари ўртасидаги тафовут*	7,4% (95% ИИ: 2,5%, 12,3%)	
Вирусологик жавобнинг йўқлиги <sup>†</sup>	5%	6%
Вирусологик жавобнинг 48 ҳафталик вақт интервалида мавжуд эмаслиги	7%	13%
Сабаблари		
Ўрганилаётган препаратни нохуш кўриниш ёки ўлим туфайли, текширишни/қўллашни тўхтатиш <sup>‡</sup>	2%	10%
Ўрганилаётган препаратни бошқа сабаблар туфайли текширишни/қўллашни тўхтатиш <sup>§</sup>	5%	3%
Вақт интервалида маълумотларнинг йўқлиги, аммо тадқиқот давом этмоқда	0	<1%
ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл дастлабки ковариатлар бўйича		
Қон плазмасидаги дастлабки вирус юкламаси (нусха/мл)	n/N (%)	n/N (%)
≤ 100 000	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100 000	111/134 (83%)	100/131 (76%)
CD4+нинг дастлабки сони (хужайралар/мм <sup>3</sup> )		
<200	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 дан <350 гача	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	176/194 (91%)	164/198 (83%)
Жинси		
Эркак	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Аёл	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Ирқий мансублиги		
Европоид ирқи	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Афроамерикалик/африкалик бўлган/бошқалар	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Ёш (йиллар)		

	48 ҳафта	
	DTG 50 мг + ABC/3TC суткада бир марта N = 414	EFV/TDF/FTC суткада бир марта N = 419
<50	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	45/53 (85%)	36/44 (82%)

\* Страфикациянинг дастлабки омиллари бўйича тузатиш киритилган.

† самарадорликни йўқлиги ёки йўқотилиши оқибатида 48 ҳафтагача муддатда даволашни тўхтатган пациентларни ва 48 ҳафталик вақт интервалида нусхаси  $\geq 50$  бўлган пациентларни ичига олади.

‡ Агар бу таҳлил қилишнинг вақт чегарасида даволаш юзасидан вирусологик маълумотларни бўлмаслигига олиб келса, 1 кундан 48 ҳафтагача бўлган таҳлил қилишнинг вақт оралиғидаги ҳар қандай вақт нуктасида нохуш кўриниш ёки ўлим билан якунланиши оқибатида даволашни тўхтатган пациентларни ўз ичига олади.

§ Розиликни қайтариб олиш, кейинги кузатув вақтигача йўқотишлар, бошқа жойга кўчиб ўтиш, протоколдан четлашиш каби сабабларни ўз ичига олади.

Изоҳ: ABC/3TC = абакавир 600 мг, ламивудин 300 мг Кивекс/Эпзиком нинг фиксацияланган дозалари билан мажмуаси (ФДМ) кўринишида

EFV/TDF/FTC = эфавиренз 600 мг, тенофовир 300 мг, эмтрицитабин 200 мг Атриплнинг ФДМ кўринишида

N = ҳар бир даволаш гуруҳидаги пациентлар сони

SINGLE тадқиқотида 48-ҳафтада бирламчи таҳлилда вирус супрессияси (ОИТВ-1 РНК <50 нусха/мл) бўлган пациентлар улуши EFV/TDF/FTC (81%),  $p=0,003$  гуруҳига (81%) нисбатан, долутегравир + ABC/3TC гуруҳида (88%) кўп бўлган, даволаш вариантлари ўртасидаги худди шундай фарқ ОИТВ РНК нинг дастлабки концентрацияси (<ёки >100 000 нусха/мл) бўйича аниқланган пациентларда қайд этилган. Вирус супрессиясига қадар вақт медианаси долутегравир (DTG) + ABC/3TC ни қабул қилган пациентлар гуруҳида 28 кунни ва SINGLE тадқиқотидаги EFV/TDF/FTC гуруҳида 48 ҳафта ўтгач, 84 кунни  $p < 0,0001$ ) ташкил этган. SINGLE тадқиқотида CD4+ Т-хужайралар сонининг тузатиш киритилган ўртача ўзгариши 48-ҳафтада долутегравир + ABC/3TC гуруҳида 267 та хужайра/мм<sup>3</sup> ни ва EFV/TDF/FTC гуруҳида 208 та хужайра/мм<sup>3</sup> ни ташкил этган [гуруҳлар ўртасида тузатиш киритилган фарқ (95% ИИ билан), 58,9 та хужайра (33,4 та хужайрадан 84,4 та хужайрагача),  $p < 0,001$ ]. Вирус супрессиясига қадар бўлган вақт таҳлили ва дастлабки қийматдан ўзгаришини таҳлили олдиндан аниқланган ва кўплаб таққослашларга биноан тузатиш киритилган.

96-чи ҳафтада тадқиқотнинг EFV/TDF/FTC гуруҳидаги 72% иштирокчиларига нисбатан, DTG + ABC/3TC гуруҳидаги 80% иштирокчиларида вирус супрессияси (<50 нусха/мл) кузатилган [тафовут ва 95% ИИ; 8,0% (+2,3% дан 13,8% гача)]; якуний нукта бўйича тафовут статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб қолаверган, [ $p=0,006$ ]. DTG + ABC/3TC гуруҳида жавобларнинг статистик жиҳатидан юқорироқ қийматлари вирус юкламаси бўйича гуруҳдан қатъий назар, EFV/TDF/FTC гуруҳида нохуш кўринишлар туфайли тадқиқотда иштирок этишни тўхатиш ҳоллари сони анча юқори бўлиши билан боғлиқ бўлган.

144-ҳафтада тадқиқотнинг очик фазасида вирус супрессияси сақланиб қолган, самарадорлик долутегравир + ABC/3TC (71%) гуруҳида EFV/TDF/FTC (63%) гуруҳига нисбатан юқори бўлган, препаратлар ўртасидаги фарқ 8,3 (2,0; 14,6) ни ташкил этган. SPRING-2 тадқиқотида 822 нафар катта ёшдаги пациент рандомизация қилинган ва энг камида долутегравирнинг 50 мг ли битта дозасини суткада бир марта ёки ралтегравирнинг (RAL) 400 мг ли дозасини суткада икки марта қабул қилишган, ҳар иккала ҳолатда иккита

ҚТНИ (ABC/ЗТС ёки TDF/FTC) нинг фиксацияланган мажмуалари билан асосий даволашни биргаликда олиб борган ҳолда қабул қилишган. Долутегравир гуруҳида 411 пациентдан 169 нафар пациент ва ралтегравир гуруҳида 411 пациентдан 164 нафар пациент фон даволаш тартибида абакавир/ламивудин билан даволанган. Тадқиқотнинг бошида пациентларнинг ёш медианаси (ўртача ёши) 36 ёшни ташкил этган, пациентларнинг 14% аёллар, 15% европеоид ирқиға мансуб бўлган, 12% да В гепатити вируси ва/ёки С гепатити вируси инфекцияси билан биргаликда кечган ва 2% ида С синфидаги комплементга боғлиқ цитотоксиклик (КБЦ) бўлган; ушбу тавсиф кўрсаткичлари даволаш гуруҳларида ўхшаш бўлган. Ҳар қандай фонли даволаш тартибида долутегравир гуруҳида (88%) 48-ҳафтада кузатилган вируснинг умумий супрессияси (РНК ОИТВ-1 даражаси <50 нусха/мл), ралтегравир гуруҳиға нисбатан (85%) самаралироқ бўлган. Тузатиш киритилган тафовут 4,5% ни (95% ИИ: -1,1%; 10,0%) ташкил этган. 96-ҳафтада долутегравир гуруҳида вируснинг супрессияси кўрсаткичи (81%) ралтегравир гуруҳидаги ушбу кўрсаткичдан (76%) ортда қолмаган. Тузатиш киритилган тафовут 4,5% ни (95% ИИ: - 1,1%; 10,0%) ташкил этган. Даволашға нисбатан жавоб сони 48 ҳафтада (ва 96-ҳафтада) мувофиқ равишда долутегравир + ABC/ЗТС учун 86% (ва 74%) ни ва ралтегравир + ABC/ЗТС учун 87% (ва 76%) ни ташкил этган.

Вирус (РНК ОИТВ-1 <50 нусха/мл) супрессияси юзасидан ҳар иккала SINGLE ва SPRING-2 тадқиқотида, даволаш турлари ўртасидаги тафовутлар дастлабки характеристикалар (жинс, ирқий мансублиги ва ёш) бўйича таққослана оладиган даражада бўлган.

SINGLE ва SPRING-2 тадқиқотларида 96 ҳафта давомида долутегравирни ўз ичига олган даволаш гуруҳларида ИИн га нисбатан мутациялар ёки асосий даволаш фонида резистентликни даволаш билан боғлиқ мутациялар аниқланмаган. SPRING-2 тадқиқотида ралтегравир гуруҳидаги тўрт пациентда бош мутациялар билан боғлиқ ҚИНИ га нисбатан резистентлик ва бир пациентда ралтегравирга нисбатан резистентлик аниқланган; SINGLE тадқиқотида EFV/TDF/FTC гуруҳидаги олти нафар пациентда ҚТНИИ билан боғлиқ резистентлик, бир пациентда эса, бош мутация туфайли ҚИНИ га нисбатан резистентлик аниқланган.

Фаол назорат препарати билан ўтказилган FLAMINGO очиқ тадқиқотида даволаш тажрибасиға эға бўлмаган ОИТВ-1 билан инфекцияланган катта ёшдаги 485 пациент рандомизация қилинган ва улар долутегравирнинг 50 мг ли дозасини камида суткада бир марта ёки дарунавир/ритонавирнинг (DRV/r) 800 мг/100 мг ли дозасини суткада бир марта қабул қилишган, ҳар иккала ҳолатда ҳам даволаш иккита ҚТНИ (ABC/ЗТС ёки TDF/FTC) нинг фиксацияланган мажмуалари билан асосий даволаш билан бирға ўтказилган. Тадқиқотнинг бошида пациентларнинг ёш медианаси (ўртача ёши) 34 ёшни ташкил этган, пациентларнинг 15% аёллар, 28% европеоид ирқиға мансуб бўлган, 10% ида В гепатити вируси ва/ёки С гепатити вируси инфекцияси биргаликда кечган ва 3% ида С синфидаги комплемент боғлиқ цитотоксиклик (КБЦ) бўлган; ушбу тавсиф кўрсаткичлари даволаш гуруҳларида ўхшаш бўлган. Долутегравир гуруҳида (88%) 48-ҳафтада кузатилган вируснинг умумий супрессияси (РНК ОИТВ-1 даражаси < 50 нусха/мл) DRV/r гуруҳиға нисбатан (83%) яққол ифодаланган бўлган. Тузатиш киритилган тафовут 7,1% ни (95% ИИ: +0,9%; +13,2%), [p=0,025] ташкил этган. 96-ҳафтада долутегравир гуруҳида вируснинг супрессияси (80%) DRV/r гуруҳидагиға нисбатан (68%) самаралироқ бўлган. Вирус супрессиясига қадар вақт медианаси долутегравир гуруҳида 28 кунни ташкил этган ва DRV/r гуруҳида 85 кунни ташкил этган (p<0,001). Даволашға нисбатан жавоблар сони 48 ҳафтада долутегравир + ABC/ЗТС учун 90% ни ва DRV/r/ABC/ЗТС учун 85% ни ва 96-ҳафтада долутегравир + ABC/ЗТС учун 82% ни ва DRV/r/ABC/ЗТС учун 75% ни ташкил этган. Тадқиқотда иштирок этган пациентларда резистентликни ривожланишининг бирорта ҳам ҳолати аниқланмаган.

SPRING-1 (ING112276) тадқиқотида 96-ҳафтада барқарор вирусологик жавоб, РНК ОИТВ-1 <50 нусха/мл ни ташкил этган даражаси эфавиренз гуруҳидаги пациентларнинг (n=50) 72% га нисбатан, долутегравирни 50 мг дозада суткада бир марта қабул қилган пациентларнинг (n=51) 88% ида намоиш қилинган. Долутегравирни 50 мг дозада суткада

бир марта қабул қилинганида асосий даволаш фонида 96 ҳафта давомида ИИН га нисбатан мутациялар ёки даволаш билан боғлиқ резистентлик аниқланмаган.

*Антиретровирус препаратларини қабул қилмаган аёл пациентлар*

Рандомизация қилинган, очик, фаол назоратли, кўп марказли Aria (ING117172) тадқиқотида илгари антиретровирус терапия (АРВТ) қабул қилмаган ОИТВ-1 билан инфекцияланган 499 нафар катта ёшли аёллар параллел гуруҳларда самарадорлиги кам бўлмаган DTG/ABC/3ТС 50 мг/600 мг/300 мг ёхуд атазанавир 300 мг плус ритонавир 100 мг плус тенофовир дизопроксил фумарат/эмтрицитабин 300 мг/200 мг (ATV+RTV+TDF/FTC ДБКП) дозаси фиксацияланган мажмуавий препаратларни (ДФМП) қабул қилиш учун 1:1 нисбатда рандомизация қилинган, барча препаратлар суткада бир марта қўлланилган. Демографик тавсиф кўрсаткичлари даволаш гуруҳларида бир хил бўлган, аёл пациентларнинг дастлабки ўртача ёши 37 ёшни ташкил этган, уларнинг 45% европеоид ирқига мансуб бўлган, 42% афроамерикалик/африкалик бўлган, 93% да С гепатити вирусига (СГВ) тест натижаси манфий бўлган, 84% да А синфидаги КБЦ бўлган. АТС+RTV+TDF/FTC ДФМП гуруҳига (71%) нисбатан, DTG/ABC/3ТС ДФМП гуруҳида (82%) 48-ҳафтада вируснинг умумий супрессияси (РНК ОИТВ-1 <50 нусха/мл) статистик жиҳатдан самаралироқ бўлган. Улуши жиҳатидан ва 95% ли ИИ бўйича тузатиш киритилган тафовут 10,5% ни (3,1-17,8%) [p=0,005] ташкил этган.

*Даволаш тажрибасига эга бўлган пациентлар*

ТРИУМЕК препаратининг самарадорлиги халқаро рандомизация қилинган икки томонлама яширин SAILING фаол назорат препарати билан ўтказилган тадқиқот (ING111762) натижалари билан ҳам тасдиқланган.

SAILING тадқиқотида даволаш тажрибасига эга ОИТВ-1 билан инфекцияланган 719 нафар катта ёшдаги пациентлар гуруҳлар бўйича рандомизация қилинган ва улар 50 мг долутегравирни суткада бир марта ёки 400 мг ралтегравирни суткада икки марта қабул қилишган, тадқиқотчи томонидан танланган асосий даволаш тартиби (АДТ) 2 та препаратдан (жумладан, энг камида битта тўлиқ фаол препаратдан) иборат бўлган. Тадқиқотнинг бошида пациентларнинг ўртача ёши 43 ёшни ташкил этган, пациентларнинг 32% аёллар жинсига, 50% европеоид ирқига мансуб бўлган, 16% ида В гепатити вируси ва/ёки С гепатити вируси инфекцияси бирга кечган ҳамда 46% ида С синфидаги комплементга боғлиқ цитотоксиклик (КБЦ) бўлган. Барча пациентларда АРВТ нинг камида иккита синфига резистентлик кузатилган, 49% пациентларда дастлабки даражада АРВТ нинг энг камида учта синфига резистентлик кузатилган. Долутегравир гуруҳида (71%) 48-ҳафтада вируснинг супрессияси (РНК ОИТВ-1 даражаси <50 нусха/мл) ралтегравир гуруҳига нисбатан (64%) статистик жиҳатидан самаралироқ бўлган (p=0,030). Вирус супрессияси бўйича (РНК ОИТВ-1 <50 нусха/мл) даволаш турлари ўртасидаги тафовутлар жинсга, ирққа мансубликка доир дастлабки тавсиф кўрсаткичлари ва ОИТВ кичик тури бўйича таққослана олинмаган бўлган.

48 ҳафталик, рандомизация қилинган, очик, фаол назоратли, кўп марказли самарадорлиги кам бўлмаган STRIIVING тадқиқотида (201147) вирус супрессияси бўлган (РНК ОИТВ-1 < 50 нусха/мл) ОИТВ-1 билан инфекцияланган 555 нафар пациент, жорий АРВТ (2 ҚТНИ плус ИП, ҚТНИИ ёхуд ИИН) ни давом эттириш учун ёки ABC/DTG/3ТС дозалари фиксацияланган мажмуавий препаратлар - ДФМП билан суткада бир марта даволашга ўтиш (илк ўтиш) учун рандомизация қилинган (1:1).

Буюрилган даволашга (ИТТ-Е) мувофиқ терапия қабул қилган пациентлар популяциясининг кўпчилиги европеоид ирқига (65%), эркак жинсига (86%) мансуб бўлган, ёш медианаси 45 ёшни (22-80 дпазонидида) ташкил этган. Дастлабки ҳолатда пациентларнинг 31% да CD4+ сони <500 хужайра/мм<sup>3</sup> ни ташкил этган. Умуман олганда, пациентларнинг кўпчилигида (93%) скринингда ВГВ ва СГВ га таҳлиллар натижалари манфий бўлган, А синфидаги КБЦ (73%) кузатилган ва ОИТВ хавф омили сифатида гомосексуал фаоллик (72%) аниқланган.

24-ҳафтада кузатилган вируснинг умумий супрессияси (РНК ОИТВ-1 даражаси <50 нусха/мл) жорий АРВТ гуруҳидагига (88%) нисбатан ДФМП ABC/DTG/3ТС гуруҳида (85%) статистик жиҳатидан самараси кам бўлмаган. Улуши ва 95% ИИ бўйича тузатиш

киритилган тафовут [ABC/DTG/ЗТС ни жорий АРВТ билан таққосланганда] 3,4%; 95% ИИ: [-9,1, 2,4] ни ташкил этган. 24 ҳафта ўтгач, қолган барча пациентлар ABC/DTG/ЗТС ДФМП га (кечки ўтиш) ўтказилган. 48-ҳафтада илк ва кечки ўтиш гуруҳларида вирус супрессиясининг бир хил даражалари ушлаб турилган.

CAL30001 ва ESS30008 тадқиқотларида ABC/ЗТС қўлланилган ва даволаш фониди вирус резистентлиги мутациялари сонининг паст кўрсаткичлари билан бирга антиретровирус препаратларини қабул қилиш тажрибасига эга бўлган пациентларда вирус супрессиясини сақлаш мақсадида мажмуавий даволаш таркибида ABC + ЗТС самарали қўлланилган.

#### *Болалар*

48 ҳафта давом этган кўп марказли очиқ тадқиқотнинг I/II фазасида (P1093/ING112578) ОИТВ-1 билан инфекцияланган янги туғилган чақалоқлар, болалар ва ўсмирларда мажмуавий даволаш тартибларида долутегравирнинг фармакокинетик параметрлари, хавфсизлиги, ўзлаштири олиниши ва самарадорлиги баҳоланган.

24 ҳафтадан кейин долутегравирни суткада бир марта (35 мг n=4, 50 мг n=19) оптималлаштирилган асосий даволаш тартиби (ОАДТ) билан бирга қабул қилган 23 та ўсмирдан (12 ёшдан < 18 ёшгача) 16 нафарида (69%) 50 нусха/мл дан кам вирус юкламасига эришилган.

#### **Хавфсизлиги бўйича клиник олди маълумотлари**

Ҳайвонларда долутегравир, абакавир ва ламивудиннинг мажмуасини самаралари бўйича маълумотлар йўқ, лекин каламушларда *in vivo* шароитидаги абакавир ва ламивудиннинг мажмуасини самаралари ўрганилган микроядроли тестнинг манфий натижаси бундан мустаснодир.

#### *Канцерогенлик/мутагенлик*

Бактериялардан ва сут эмизувчиларнинг хужайралари ўсиш муҳитидан фойдаланган ҳолда *in vitro* шароитидаги тадқиқотларда, шунингдек кемирувчиларда *in vivo* шароитида ўтказилган микроядроли тестда долутегравир мутаген ёки кластоген таъсир кўрсатмаган. Сичқонлар ва каламушларда узоқ муддатли тадқиқотларда долутегравир канцероген таъсир кўрсатмаган.

На ламивудин, на абакавир бактерияларда ўтказилган тестларда мутаген таъсир кўрсатмаган, аммо нуклеозидларнинг кўпгина аналоглари каби сут эмизувчиларнинг хужайраларида *in vitro* тестлар ўтказилганида, хусусан сичқон лимфомаси хужайралари билан тестда хужайра ДНК си репликациясини сўндирган. Бу нуклеозидлар бошқа аналогларининг маълум фаоллигига мувофиқ келади. Каламушларда *in vivo* шароитда ўтказилган микроядроли тестининг натижалари абакавир ва ламивудин учун манфий бўлган.

Абакавирнинг канцерогенлигини ўрганишга оид тадқиқотларда сичқонлар ва каламушларга перорал юборилганида хавфли ва хавфсиз ўсмаларни ривожланиш тезлигини ошири кўрсатилган. Хавфли ўсмалар ҳар иккала турларнинг эркакларида препуциал безида ва урғочиларининг клиторал безида, шунингдек каламушлар эркакларининг қалқонсимон безида ҳамда каламушлар урғочиларининг жигари, қовуғи, лимфа бўғинлари ва тери ости қатламида ривожланган.

Ушбу ўсмаларнинг катта қисми абакавирнинг энг юқори дозалари: сичқонларда суткада 330 мг/кг ва каламушларда суткада 600 мг/кг юборилганида ривожланган. Ушбу дозалар одамда абакавир долутегравир ва ламивудин билан мажмуада қабул қилинганда кутиладиган тизимли экспозициядан 21-28 марта ортиқ бўлган. Препуциал безининг ўсмаси бундан мустасно бўлиб, у сичқонларда препарат 110 мг/кг дозада юборилганида юзага келган. Ушбу дозанинг тизимли экспозицияси одамда кутиладиган экспозициядан тахминан 5 марта ортиқдир. Одамда бундай безлар мавжуд эмас. Гарчи ушбу натижаларнинг клиник аҳамияти номаълум бўлса-да, ушбу маълумотлар препаратнинг эҳтимол қилинган клиник фойдаси одамда канцероген таъсирининг потенциал хавфидан ортиқ бўлади деб тахмин қилиш имконини беради.

*In vivo* шароитидаги тадқиқотларда ламивудин ҳеч қандай генотоксик фаолликни намоиш этмаган. Канцерогенликни ўрганиш юзасидан ўтказилган узоқ муддатли тадқиқотларда каламушлар ва сичқонларга юборилганида ламивудин қон плазмасида

даволаш даражаларидан тахминан 12-72 марта ортиқ бўлган тизимли экспозицияларда канцероген потенциални намоёиш қилмаган.

#### Репродуктив токсиклик

##### *Фертиллик*

Каламушларда фертилликни тадқиқотлар долутегравир, абакавир ва ламивудин эркаклар ва урғочиларнинг фертиллигига таъсир этмаслигини кўрсатган.

Долутегравир каламушларга суткада 1000 мг/кг гача бўлган дозаларда энг юқори доза (одам томонидан абакавир ва ламивудин билан комбинацияда 50 мг қабул қилинганида клиник амалиётда экспозициядан АУС бўйича 44 марта ортиқ) юборилганида, каламушларнинг эркаклари ва урғочиларининг фертиллигига таъсири аниқланмаган.

##### *Ҳомиладорлик*

Ҳайвонларда репродуктив токсикликни ўрганиш юзасидан ўтказилган тадқиқотларда долутегравир, абакавир ва ламивудин йўлдош орқали сингиб ўтиши кўрсатилган.

Долутегравирни ҳомиладор каламушларга ҳомиладорликнинг 6 кунидан 17 кунини ҳам ичига олган ҳолда суткада 1000 мг/кг гача (одам томонидан абакавир ва ламивудин билан мажмуада 50 мг дозада қабул қилинганида клиник амалиётда экспозициядан АУС бўйича 50 марта ортиқ) дозаларда перорал юборилганида урғочи каламуш организмга токсик таъсири, ҳомила ривожланишига токсик таъсири ёки тератогенлиги аниқланмаган.

Долутегравирни ҳомиладор қуёнларга ҳомиладорликнинг 6 кунидан 18 кунини ҳам ичига олган ҳолда суткада 1000 мг/кг гача (одам томонидан абакавир ва ламивудин билан мажмуада 50 мг дозада қабул қилинганида клиник амалиётда экспозициядан АУС бўйича 0,74 марта ортиқ) дозаларда перорал юборилганида ҳомила ривожланишига токсик таъсири ёки тератогенлиги аниқланмаган.

Қуёнларда препарат суткада 1000 мг/кг гача (одам томонидан абакавир ва ламивудин билан мажмуада 50 мг дозада қабул қилинганида клиник амалиётда экспозициядан АУС бўйича 0,74 марта ортиқ) дозада юборилганида урғочи қуён организмга токсик таъсири (истеъмол қилинаётган овқат миқдорининг пасайиши, нажаснинг/сийишнинг камлиги ёки уларнинг йўқлиги, тана вазни ошиши кузатилмагани) қайд этилган.

Абакавир фақат каламушларда она организми учун токсик бўлган суткада 500 мг/кг ва ундан ортиқ дозаларда юборилганида эмбрион ва ҳомила ривожланишига токсик таъсирни намоёиш қилган. Долутегравир ва ламивудин билан мажмуада 600 мг доза юборилганида ушбу доза тизимли экспозиция клиник амалиётда АУС бўйича экспозициядан 28 марта ортиқ бўлади. Токсик таъсирлар ҳомилани шиши, ривожланишни бузилиши ва нуқсонлари ҳолатларини ошиши, ҳомила резорбциясини, ҳомила тана вазнини камайиши ва ўлик туғилишини ўз ичига олган. Пренатал ёки постнатал ривожланишга таъсири кузатилмаган доза суткада 160 мг/кг ни ташкил этган. Ушбу доза одамда тизимли экспозициядан тахминан 9 марта ортиқ бўлади. Қуёнларда бундай таъсирлар кузатилмаган.

Ламивудин ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда тератоген таъсир кўрсатмаган, аммо одамда қўлланиладиган дозалар билан ўхшаш дозалар таъсирида қуёнларда эмбрионларнинг эрта нобуд бўлиши сонини ошиши қайд этилган. Каламушларда бундай таъсир клиник амалиётдаги экспозициядан ( $C_{max}$  бўйича) тахминан 32 марта ортиқ бўлган тизимли экспозиция даражаларида кузатилмаган.

##### *Ҳайвонларда ўтказилган токсикологик ва/ёки фармакологик тадқиқотлар*

Узоқ муддат давомида ҳар куни долутегравирнинг юқори дозалари билан даволашнинг таъсири препаратни каламушларга (26 ҳафтагача) ва маймунларга (38 ҳафтагача) кўп марта перорал юборган ҳолда токсикликни ўрганиш юзасидан тадқиқотларда баҳоланган. Каламушлар ва маймунларда тизимли экспозицияси одам томонидан 50 мг дозада қабул қилинганида клиник экспозициядан АУС бўйича мувофиқ равишда тахминан 38 ва 1,5 марта ортиқ бўлган дозаларда долутегравирнинг асосий таъсир самараси меъда-ичак йўллари томонидан препаратни ўзлаштира олмаслик ёки МИЙ нинг таъсирланиши бўлган. Меъда-ичак йўллари томонидан препаратни ўзлаштира олмаслик таъсир этувчи модданинг маҳаллий таъсири билан боғлиқ деб ҳисобланиши туфайли, катталикларни мг/кг ёки в мг/м<sup>2</sup> да ўлчаниши мазкур токсикликка доир хавфсизликни аниқлаш учун

мақбул кўрсаткичлар бўлиб ҳисобланади. Маймунларда меъда-ичак йўллари томонидан препарат таъсирини ўзлаштира олмаслик мг/кг дан келиб чиққан ҳолда (одам тана вазни 50 кг эканлигига асосланган ҳолда) одам учун дозадан 30 марта ортиқ бўлган ва 50 мг суткалик умумий клиник доза учун мг/м<sup>2</sup> дан келиб чиққан ҳолда одам учун дозадан 11 марта ортиқ бўлган дозалар юборилганида юзага келган.

Абакавирни икки йил давомида сичқонлар ва каламушларга юборилганидан кейин ўртача оғирлик даражасида миокард дегенерацияси қайд этилган. Тизимли экспозицияси долутегравир ва ламивудин билан мажмуада 600 мг дозани қабул қилинганда одамда кутиладиган тизимли экспозициядан 7-21 марта ортиқ бўлган. Ушбу маълумотларнинг клиник аҳамияти аниқланмаган.

### **Қўлланилиши**

ТРИУМЕК препарати антиретровирус препаратларини қабул қилиш тажрибасига эга бўлмаган катталарда ва 12 ёшдан катта бўлган ўсмирларда ёки ТРИУМЕК препарати таркибига кирувчи учта антиретровирус таъсир этувчи модданинг исталганига нисбатан ҳужжат билан тасдиқланган ёки клиник жиҳатдан кутиладиган резистентликсиз ОИТВ билан инфекцияланган шахсларда одамнинг иммун танқислиги вирусини (ОИТВ инфекциясини) даволаш учун буюрилади.

### **Қўллаш усули ва дозалари**

ТРИУМЕК препарати билан даволашни ОИТВ инфекциясини даволаш тажрибасига эга шифокор буюриши керак.

ТРИУМЕК препаратини тана вазни 40 кг дан кам бўлган катталар ёки ўсмирларда қўллаш керак эмас, чунки ушбу таблетка белгиланган дозали бўлиб, уни камайтириш мумкин эмас.

ТРИУМЕК препаратини овқатланишдан қатъий назар қабул қилиш мумкин.

ТРИУМЕК препарати фиксацияланган дозали таблеткадир ва уни дозага тузатиш киритиш талаб қилинадиган пациентларга, хусусан креатинин клиренси 50 мл/минут дан кам бўлган пациентларга буюриш керак эмас. Препаратнинг таъсир этувчи моддаларидан бири билан даволаш тўхтатилиши зарур бўлган ҳолларда долутегравир (ТИВИКАЙ), абакавир (ЗИАГЕН) ёки ламивудиннинг (ЭПИВИР) алоҳида препаратларини қўллаш лозим. Бундай вазиятларда шифокор кўрсатилган дори препаратларини қўллаш бўйича индивидуал йўриқномалар билан танишиб чиқиши керак.

Интеграза ингибиторларига резистентлиги бўлган пациентларда долутегравирнинг тавсия этилган дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этганлиги туфайли, ТРИУМЕК препаратини интеграза ингибиторларига резистентлиги бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди.

### Катталар ва ўсмирлар

ТРИУМЕК препаратини тана вазни камида 40 кг бўлган катталар ва ўсмирлар учун тавсия этилган дозаси суткада бир марта 1 та таблеткани ташкил этади.

### Болалар

Ҳозирги вақтда препаратнинг дозасига тузатиш киритиш мумкин эмаслиги туфайли, ТРИУМЕК препарати 12 ёшдан кичик бўлган болаларни даволаш учун тавсия этилмайди. Мазкур мажмуа учун клиник маълумотлар ҳозирги вақтда мавжуд эмас. Шифокорлар ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН ва ЭПИВИР препаратларини қўллаш бўйича индивидуал йўриқномалар билан танишиб чиқишлари керак.

### Кекса ёшдаги пациентлар

ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН ва ЭПИВИР препаратларини 65 ёш ва ундан катта бўлган пациентларда қўллашга доир маълумотлар чекланган. Бироқ ёш пациентларга нисбатан кекса ёшдаги пациентларда дозага тузатиш киритиш зарурати ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас (*Фармакокинетикаси бўлимнинг Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари қисмига қаранг*). Ушбу ёш гуруҳидаги пациентларга жигар, буйрак ва юрак функциясини пасайиши, дори препаратларини бир вақтда қабул қилиниши ёки ёндош касалликлар каби ёшга доир ўзгаришлар сабабли алоҳида эътибор қаратиш талаб қилинади.

Буйрак функциясини бузилишлари бўлган пациентлар

Буйрак бузилишлари бўлган пациентларда долутегравир ёки абакавирнинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди, бироқ креатинин клиренси пасайиши оқибатида ламивудин (ЭПИВИР) нинг дозасини камайтириш талаб қилинади. Шу сабабли ТРИУМЕК препаратини креатинин клиренси 50 мл/минутдан кам бўлган пациентларда қўллаш тавсия этилмайди (*Фармакокинетикаси бўлимнинг Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари қисмига қаранг*).

Жигар функциясини бузилишлари бўлган пациентлар

Енгил даражада жигар функцияси бузилишлари (Чайлд-Пью шкаласи бўйича А синфи) бўлган пациентларда абакавир (Зиаген) дозасини камайтириш талаб қилиниши мумкин. ТРИУМЕК препарати қўлланилганида дозани камайтириш мумкин эмаслиги муносабати билан, агар бу зарур деб топилса, ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН ва ЭПИВИР алоҳида препаратларини қўллаш лозим. Ўртача ёки оғир даражада жигар функцияси бузилишлари (Чайлд-Пью шкаласи бўйича В ёки С синфи) бўлган пациентларда ТРИУМЕК препаратини қўллаш тавсия этилмайди (*Фармакокинетикаси бўлимнинг Пациентларнинг алоҳида гуруҳлари қисмига қаранг*).

Қўлланилиши ва муомалада бўлишига доир тавсиялар

Мазкур препаратни қўлланилиши ва муомалада бўлишига доир махсус талаблар мавжуд эмас.

**Ножўя таъсирлари**

ТРИУМЕК препаратининг таркибига долутегравир, абакавир ва ламивудин кирганлиги туфайли, барча фаол компонентлар учун хос бўлган нохуш кўринишлар намоён бўлиши мумкин. Қуйида санаб ўтилган нохуш кўринишларнинг кўпчилиги учун уларнинг ривожланиши мазкур препаратнинг фаол моддалари таъсири билан, ОИТВ инфекциясини даволаш учун фойдаланиладиган бошқа дори препаратларининг бир вақтда қабул қилиниши билан боғлиқлиги ёки улар асосий касалликнинг ифодаси бўлиб ҳисобланиши номаълум бўлиб қолмоқда.

Бундан кейин санаб ўтилган кўпчилик нохуш кўринишлар (кўнгил айниши, қусиш, диарея, иситма, тормозланиш, тошма) абакавирга юқори сезувчанлиги бўлган пациентларда тез-тез учраб туради. Шунинг учун ушбу симптомлар бўлган пациентларни бундай юқори сезувчанлик реакцияси борлиги юзасидан синчковлик билан текшириш зарур. Агар ТРИУМЕК препаратини қабул қилиш юқорида санаб ўтилган симптомларнинг бири юз бериши туфайли тўхтатилган бўлса ва сўнгра абакавирни қабул қилишни қайта бошлаш ҳақидаги қарор қабул қилинган бўлса, уни фақат бевосита тиббий кузатув остида бошлаш лозим (*Махсус кўрсатмалар бўлимига – ТРИУМЕК препарати билан даволашда танаффусдан кейин даволаш бўйича махсус кўрсатмалар қисмига қаранг*).

Долутегравир, абакавир ёки ламивудин қўлланилганида кузатиладиган нохуш реакциялар MedDRA аъзолар тизимлари синфлари ва учраш тезлиги бўйича жадвалларда санаб ўтилган. Учраш тезлиги қуйидагича тарзда аниқланади:

жуда тез-тез ( $\geq 1/10$ ),

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

тез-тез эмас ( $\geq 1/1\ 000$ , аммо  $< 1/100$ ),

кам ҳолларда ( $\geq 1/10\ 000$ , аммо  $< 1/1\ 000$ ),

жуда кам ҳолларда ( $< 1/10\ 000$ ), жумладан алоҳида ҳолатлар.

Клиник тадқиқотларда олинган маълумотлар

ТРИУМЕК препаратининг хавфсизлиги бўйича клиник маълумотлар чекланган. Долутегравир плюс абакавир/ламивудин мажмуаси қўлланилганида кузатилган нохуш реакциялар клиник тадқиқотларининг IIb ва IIIb фазасининг бирлашган маълумотлари таҳлилида, одатда, алоҳида компонентлар – долутегравир, абакавир ва ламивудин учун нохуш реакциялар профиллари билан мос келган. Шундай бўлсада, мажмуа қўлланилганида даволаш билан боғлиқ қуйидаги тез-тез учрайдиган нохуш реакциялар



кузатилган, аммо алоҳида компонентларнинг қўллаш бўйича индивидуал йўриқномаларига киритилмаган.

Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар: қоринни дам бўлиши, гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги, диспепсия.

Нерв тизими томонидан бузилишлар: уйқучанлик.

Рухият томонидан бузилишлар: тунги даҳшатлар ва уйқуни бузилиши.

Модда алмашинуви ва овқатланиш томонидан бузилишлар: юқори даражада триглицеридемия ва гликемия.

Бундан ташқари, долутегравир плюс абакавир/ламивудин қўлланилганида алоҳида компонентлар қўлланилишига нисбатан толиқиш ва уйқусизлик кўпроқ кузатилган. Мажмуа қўлланилганида толиқиш ва уйқусизлик учун «жуда тез-тез» учраш тез-тезлиги тоифасидан фойдаланилган (илгари мувофиқ равишда ҳар бир алоҳида компонент ёки долутегравир учун «тез-тез» учраш тез-тезлиги тоифасидан фойдаланилган).

Мажмуа ва алоҳида компонентлар қўлланилганида кузатилган ножўя реакцияларнинг ифодаланишида фарқлар бўлмаган.

**3-жадвал. Клиник тадқиқотлар маълумотларининг таҳлили натижалари бўйича ТРИУМЕК препаратининг айрим компонентларини қўллаш билан боғлиқ ножўя реакциялар**

Аъзоларнинг тизимлари синфи	Долутегравир	Абакавир	Ламивудин
Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар			<i>Тез-тез эмас:</i> нейтропения, анемия, тромбоцитопения
Иммун тизими томонидан бузилишлар	<i>Тез-тез эмас:</i> Ўта юқори сезувчанлик (Махсус кўрсатмалар бўлимига қаранг), иммунитетни тикланиши синдроми (Махсус кўрсатмалар бўлимига қаранг)	<i>Тез-тез:</i> Ўта юқори сезувчанлик (Махсус кўрсатмалар бўлимига қаранг)	
Моддалар алмашинуви ва овқатланиш томонидан бузилишлар		<i>Тез-тез:</i> анорексия	
Рухият томонидан бузилишлар	<i>Тез-тез:</i> уйқусизлик, ғайри табиий тушлар, депрессия <i>Тез-тез эмас:</i> ўз жонига қасд қилиш ҳақидаги фикрлар ёки ўз жонига қасд қилишга уринишлар (айниқса анамнезда депрессияси ёки руҳий касалликлари бўлган пациентларда)		
Нерв тизими томонидан	<i>Жуда тез-тез:</i> бош оғриғи	<i>Тез-тез:</i> бош оғриғи	<i>Тез-тез:</i> бош оғриғи

<b>бузилишлар</b>	<i>Тез-тез:</i> бош айланиши		
<b>Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар</b>	<i>Жуда тез-тез:</i> кўнгил айниши, диарея <i>Тез-тез:</i> қусиш, метеоризм, қорин соҳасида оғрик, қориннинг юқори бўлимларида оғрик, қорин соҳасида нокулайлик	<i>Тез-тез:</i> кўнгил айниши, қусиш, диарея	<i>Тез-тез:</i> кўнгил айниши, қусиш, қориннинг юқори бўлимларида оғрик, диарея
<b>Жигар ва сафро чиқариш йўллари томонидан бузилишлар</b>	<i>Тез-тез эмас:</i> гепатит		<i>Тез-тез эмас:</i> жигар ферментлари (АСТ, АЛТ) даражаларининг транзитор ошиши
<b>Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар</b>	<i>Тез-тез:</i> тошма, қичишиш		<i>Тез-тез:</i> тошма
<b>Умумий бузилишлар ва юборилган жойда бузилишлар</b>	<i>Тез-тез:</i> толиқиш	<i>Тез-тез:</i> иситма, тормозланиш, толиқиш	<i>Тез-тез:</i> чарчаш, лоҳаслик, иситма

#### Лаборатория кўрсаткичларининг ўзгариши

Долутегравир билан даволашнинг биринчи ҳафтаси давомида креатининнинг зардобдаги концентрациясини ошиши қайд этилган бўлиб, у 96 ҳафта давомида сақланиб қолган. ING114467 тадқиқотида 96 ҳафталик даволашдан сўнг дастлабки қийматидан 12,6 мкмоль/л га ўртача ўзгариши қайд этилган. Мазкур ўзгариш клиник аҳамиятли деб ҳисобланмайди, чунки у бўйрак калавалари филтрацияси тезлигини ўзгаришини акс эттирмайди («Фармакодинамикаси» бўлимининг *Бўйрак функциясига таъсири* қисмига қаранг).

Долутегравир ва ралтегравир (аммо эфавиренз эмас) гуруҳларида препаратни ўрганиш бўйича дастурда умумий билирубин даражасини озгина (клиник сарикликсиз) ошиши қайд этилган. Ушбу ўзгаришлар клиник аҳамиятли бўлиб ҳисобланмайди, чунки улар эҳтимол, клиренсининг умумий йўли учун (УДФ-ГТ1А1 орқали) долутегравир ва конъюгацияланмаган билирубиннинг рақобатини акс эттиради («Фармакокинетикаси» бўлимининг *Метаболизми* қисмига қаранг).

Шунингдек долутегравир билан даволаш вақтида креатининфосфокиназа (КФК) даражасини, энг аввало, жисмоний зўриқиш фонидида симптомсиз ошиши қайд этилган.

#### Болалар

Болаларда ТРИУМЕК препаратининг самаралари бўйича клиник тадқиқотларнинг маълумотлари мавжуд эмас. Препаратнинг айрим компонентларини 12-18 ёшдаги ўсмирларда қўлланиши ўрганилган.

Ўсмирларни (12 ёшдан <18 ёшгача) даволаш учун бошқа антиретровирус препаратлари билан мажмуада қўлланилган долутегравирни қўллаш юзасидан чекланган маълумотларга асосланиб, катта ёшдаги пациентларда қайд этилган нохуш реакциялардан фарқ қилувчи нохуш реакцияларнинг қўшимча турлари аниқланмаган.

Абакавир (АВС) ва ламивудин (ЗТС) препаратлари илгари АРВТ қабул қилмаган ва АРВТ қабул қилган ОИТВ билан инфекцияланган болаларни даволаш учун мажмуавий антиретровирус терапияда нуклеозидларнинг иккита аналоги билан асосий даволаш

сифатида алоҳида-алоҳида ҳолда ўрганилган (ABC ва ЗТС ни уч ойлик болаларда қўлланилиши бўйича маълумотлар чекланган). Катта ёшдаги пациентларда кузатилган нохуш реакциялардан фарқ қилувчи нохуш реакцияларнинг қўшимча турлари аниқланмаган.

Пострегистрацион даврда қўлланганда олинган маълумотлар

Клиник тадқиқотларда кузатилган ноҳўя реакциялардан ташқари, 4-жадвалда санаб ўтилган ноҳўя реакциялар долутегравир, абакавир ва ламивудинни пострегистрацион даврда қўлланганда аниқланган. Ушбу реакциялар долутегравир, абакавир ва/ёки ламивудинни қўлланилиши билан сабаб-оқибат боғлиқлигига эга бўлиш эҳтимоли сифатида йўриқномага киритилган.

**4-жадвал. Пострегистрацион қўллаш  
натижалари бўйича ноҳўя реакциялар**

Аъзоларнинг тизимлари синфи	Долутегравир	Абакавир	Ламивудин
Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар			<i>Жуда кам ҳолларда:</i> чин эритроцитар аплазия
Модда алмашинуви ва овқатланиш томонидан бузилишлар		<i>Тез-тез:</i> гиперлактатемия <i>Кам ҳолларда:</i> лактатацидоз <sup>1</sup>	<i>Тез-тез:</i> гиперлактатемия <i>Кам ҳолларда:</i> лактатацидоз <sup>1</sup>
Нерв тизими томонидан бузилишлар			<i>Жуда кам ҳолларда:</i> парестезиялар, периферик нейропатия ҳақида хабар берилган, аммо даволаш билан сабаб-оқибат боғлиқлиги аниқланмаган
Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар		<i>Кам ҳолларда:</i> панкреатит, аммо абакавир билан сабаб-оқибат боғлиқлиги аниқланмаган	<i>Кам ҳолларда:</i> Зардобда амилаза даражасини ошиши, панкреатит, аммо ламивудин билан сабаб-оқибат боғлиқлиги аниқланмаган
Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар		<i>Тез-тез:</i> тошма (тизимли намоён бўлмаган ҳолда) <i>Жуда кам ҳолларда:</i> кўп шакли эритема, Стивенс-Джонсон синдроми ва токсик эпидермал некролиз	<i>Тез-тез:</i> алопеция
Скелет-мушак ва бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар	<i>Тез-тез эмас:</i> артралгия <i>Тез-тез эмас:</i> миалгия		<i>Тез-тез:</i> артралгия, мушак бузилишлари <i>Кам ҳолларда:</i> рабдомиолиз

<sup>1</sup> Лактатацидоз – *Махсус кўрсатмалар* бўлимига қаранг.

### **Айрим нохуш реакцияларнинг таърифи**

Ўта юқори сезувчанлик (шунингдек *Махсус кўрсатмалар* бўлимига қаранг)

Абакавир ва долутегравирни қўлланиши ўта юқори сезувчанлик реакцияларини (ЎЮСР) ривожланиши хавфи билан боғлиқ бўлиб, улар абакавир қўлланилганида анча кўпроқ кузатилган. Ушбу дори препаратларидан ҳар бири қўлланилганида қайд этилган ўта юқори сезувчанлик реакцияси (қуйида баён қилинган) иситма ва/ёки полиорган шикастланишларига ишора қилувчи бошқа симптомлар билан кечувчи тошма каби айрим умумий белгилар билан тавсифланади. Абакавир ва долутегравирни қўлланиши билан боғлиқ реакцияларни юзага келиши вақти одатда 10-14 кунни ташкил этган, аммо абакавирга нисбатан реакциялар даволаш вақтида исталган пайтда ривожланиши мумкин.

Долутегравирга юқори сезувчанлик

Симптомлар тошмани, тизимли бузилишларни ва айрим ҳолларда аъзолар функцияси бузилишларини, жумладан жигар томонидан оғир реакцияларни ичига олган.

Абакавирга ўта юқори сезувчанлик

Мазкур ўта юқори сезувчанлик реакциясининг (ЎЮСР) белгилари ва симптомлари қуйида санаб ўтилган. Улар клиник тадқиқотларда ёки пострегистрацион кузатув даврида аниқланган. **Камида 10% пациентларда** ўта юқори сезувчанлик реакцияси сифатида қайд этилган белгилар ва симптомлар тўқ шрифтда берилган.

Ўта юқори сезувчанлик реакциялари юз берадиган пациентларнинг деярли барчасида синдромни кўриниши сифатида иситма ва/ёки тошма (одатда макуло-папулёзли ёки уртикар) кузатилади, бироқ тошма ёки иситма билан кечмайдиган ҳоллари ҳам қайд этилган. Ўта юқори сезувчанлик реакциясининг бошқа муҳим симптомлари меъда-ичак йўллари, нафас олиш тизими томонидан симптомларни ёки тормозланиш ёки лоҳаслик каби конституционал симптомларни ўз ичига олади.

Тери ва тери ости тўқималари томонидан бузилишлар

Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар

Нафас олиш тизими томонидан бузилишлар

Бошқалар

Нерв тизими/руҳият томонидан бузилишлар

Қон ва лимфа тизими томонидан бузилишлар

Жигар/меъда ости беши томонидан бузилишлар

Скелет-мушак ва бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар  
Буйрак ва сийдик чиқариш йўллари томонидан бузилишлар

Абакавирга ЎЮСР дан кейин абакавир билан даволашни қайта бошлаш бир неча соат давомида симптомларнинг тезда такроран пайдо бўлишига олиб келади. ЎЮСР нинг бундай қайталаниши одатда биринчи реакцияга қараганда янада оғирроқ кечади ҳамда ҳаёт учун таҳдид солувчи артериал гипотензияни ва ўлим билан якун топувчи ҳолатни ўз ичига олиши мумкин. Бундай реакциялар абакавир билан даволашга қадар юқори сезувчанликнинг муҳим симптомларидан фақат биттаси кузатилган (юқорига қаранг) пациентларда абакавир билан даволаш қайта бошланганидан кейин ҳам гоҳида юзага

**Тошма** (одатда макуло-папулёзли ёки уртикар).

**Кўнгил айниши, қусиш, диарея, қорин соҳасида оғриқ**, оғиз бўшлиғи шиллик қаватининг яраланиши.

**Ҳансираш, йўтал**, томоқда оғриқ, катталарда респиратор дистресс-синдроми, нафас етишмовчилиги.

**Иситма, тормозланиш, лоҳаслик**, шишиш, лимфаденопатия, артериал гипотензия, конъюнктивит, анафилактик реакциялар.

**Бош оғриғи**, парестезиялар.

Лимфопения.

**Жигар функционал синамалари кўрсаткичларини ошиши**, жигар етишмовчилиги.

**Миалгия**, кам ҳолларда миолиз, артралгия, креатинфосфокиназа фаоллигини ошиши.

Креатинин концентрациясини ошиши, буйрак етишмовчилиги.

келган; улар анамнезда ЎЮСР симптомлари бўлмаганида даволашни қайта бошлаган пациентларда (яъни илгари абакавир билан даволаш таъсирини яхши кўтара оладиган деб ҳисобланган пациентларда) ҳам жуда кам ҳолларда кузатилган. Абакавирга нисбатан ўта юқори сезувчанлик реакцияси ривожланганида пациентни клиник даволашга доир тўлиқ ахборотни олиш учун *Махсус кўрсатмалар* бўлимига қаранг.

#### **Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар**

ТРИУМЕК препарати долутегравир, абакавир ёки ламивудинга нисбатан маълум юқори сезувчанлиги бўлган ёки анамнезда бирор-бир ёрдамчи моддалардан бирига юқори сезувчанлиги бўлган пациентларда қўллаш мумкин эмас.

ТРИУМЕК препарати дофетилид ёки пилсикаинид билан мажмуада қўллаш мумкин эмас.

#### **Дориларнинг ўзаро таъсири**

ТРИУМЕК препарати таркибида долутегравир, абакавир ва ламивудинни сақлаганлиги туфайли, ушбу препаратлар учун алоҳида ҳолда аниқланган ҳар қандай ўзаро таъсирлар ТРИУМЕК препарати қўлланилганида юзага келиши мумкин. Турли метаболизм ва чиқарилиш йўллари туфайли, долутегравир, абакавир ва ламивудин ўртасида клиник аҳамиятли ўзаро таъсирлар кутилмайди. Кесишган қиёсий клиник тадқиқотда ТРИУМЕК препарати қабул қилинганидан кейин абакавир ва ламивудиннинг экспозициялари фақат КИВЕКСА препарати ўзи қабул қилинганидаги экспозицияларга ўхшаш бўлган.

Долутегравир, абакавир ва ламивудинни бошқа препаратларнинг фармакокинетикасига таъсири

Долутегравир *in vitro* шароитда P<sub>450</sub> цитохроми тизимидаги (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 CYP3A изоферментларини, уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазининг (UGT)1A1 ёки UGT2B7 изоферментларини, ёки Р-гликопротеин (Pgp) транспортёрларини, кўкрак беги раки резистентлик оқсили (BCRP) ни, сафро кислоталари тузларини ташувчи оқсили (BSEP) ни, 1B1 (OATP1B1), органик анионларни ташувчи оқсили OATP1B3 ни, органик катионларни ташувчи оқсили 1 (OCT)1 ни, кўплаб дори резистентлиги оқсили 2 (MRP2) ёки MRP4 ни тўғридан-тўғри ингибиция қилинмаслигини ёки кучсиз ингибиция қилинишини (IC<sub>50</sub> >50 мкМ) намоён қилган. Долутегравир *in vitro* шароитда CYP1A2, CYP2B6 ёки CYP3A4 изоферментларини индукция қилмаган. Долутегравир *in vivo* шароитда мидазоламга, CYP3A4 пробасига таъсир кўрсатмаган. Ушбу маълумотлар асосида долутегравирнинг мазкур ферментлар ёки транспортёрларнинг субстратлари бўлган дори препаратларининг фармакокинетикасига таъсири кутилмайди.

Дори препаратлари билан ўзаро таъсирини ўрганишга доир тадқиқотларда долутегравир қуйидаги дори препаратлари: тенофовир, ритонавир, метадон, эфавиренз, лопинавир, атазанавир, дарунавир, этравирин, фосампренавир, рилпивирин, боцепревир, теллапревир, даклатавир фармакокинетикасига ва норэлгестромат ҳамда этинилэстрадиолни сақловчи орал контрацептивларнинг фармакокинетикасига клиник жиҳатдан аҳамиятли таъсир кўрсатмаган.

Долутегравир *in vitro* шароитларда 2 (OCT2) органик катионларининг (IC<sub>50</sub>=1,93 мкМ) буйракдаги транспортёрини, дори препаратлари ва токсинларнинг (МАТЕ) 1 (IC<sub>50</sub> = 6,34 мкМ) ва МАТЕ2-К (IC<sub>50</sub> = 24,8 мкМ) экструзия оқсилларини ингибиция қилган. Долутегравирнинг *in vivo* шароитдаги экспозициясини ҳисобга олиб, у МАТЕ2-К субстратларининг *in vivo* шароитидаги транспортига таъсир кўрсатиши эҳтимоли кам. Долутегравир *in vivo* чиқарилиши OCT2 ёки МАТЕ1 га боғлиқ бўлган дори воситаларининг (дофетилид, пилсикаинид ёки метформин) плазмадаги концентрацияларини ошириши мумкин (*5-жадвалга* қаранг).

Долутегравир *in vitro* шароитларда буйракда транспортёрлар томонидан (OAT) 1 (IC<sub>50</sub>=2,12 мкМ) ва OAT3 (IC<sub>50</sub>=1,97 мкМ) органик анионларини қамраб олинишини ингибиция қилган. Бироқ долутегравир *in vivo* шароитларда тенофовир ва пара-

аминогиппурат субстратларининг фармакокинетикасига аҳамиятли таъсир кўрсатмаган ва шу тарзда ОАТ ташувчиларини ингибиция қилиш ҳисобига дори препаратларининг ўзаро таъсирини келтириб чиқаришга кучсиз қодир бўлган.

Абакавир ва ламивудин СҮР тизимидаги ферментларни (СҮР3А4, СҮР2С9 ёки СҮР2D6 каби) ингибиция ва индукция қилмайди ва ОАТР1В1, ОАТР1В3, ВСРР ва Pgp га ва/ёки 2-К токсинлари экструзияси оқсилга (МАТЕ2-К) нисбатан ингибиция йўқлигини ёки кучсиз ингибиция қилишини намойиш қилади. Бундан ташқари, ламивудин дори препаратларининг МАТЕ1 ёки ОСТ3 транспортёрларини ингибиция қилиниши мавжуд эмаслигини ёки кучсиз ингибиция қилинишини намоеён қилган, абакавир ОСТ1 ва ОСТ2 ни ингибиция қилади. Шундай қилиб, абакавир ва ламивудин қон плазмасида ушбу ферментлар ёки ташувчиларнинг субстратлари бўлган дори воситаларининг концентрациясига таъсир қилиши кутилмайди.

Абакавир МАТЕ1 оқсилнинг ингибитори, ламивудин эса *in vitro* шароитларда ОСТ1 ва ОСТ2 оқсилларининг ингибитори бўлишига қарамай, улар қон плазмасида препаратларнинг даволаш даражаларидаги (абакавир учун 600 мг гача ва ламивудин учун 300 мг гача) экспозицияларида ушбу ташувчиларнинг концентрациясига кучсиз таъсир қилиш хусусиятига эгадир.

#### Бошқа препаратларнинг долутегравир, абакавир ва ламивудиннинг фармакокинетикасига таъсири

Долутегравир асосан UGT1A1 метаболизми йўли билан чиқарилади. Долутегравир шунингдек UGT1A3, UGT1A9, СҮР3А4, Pgp ва ВСРР нинг субстратлари ҳам бўлиб ҳисобланади; шунинг учун мазкур ферментларни индукция қилмайдиган дори препаратлари ёки ташувчилар назарий жиҳатдан қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтириши ва долутегравирнинг даволаш таъсирини камайтириши мумкин. Триумек препаратини ва UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9, СҮР3А4 ва/ёки Pgp ни ингибиция қилувчи дори препаратларини бир вақтда қўлланилиши қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини ошириши мумкин (*5-жадвалга* қаранг).

Долутегравир *in vitro* шароитларда (ОАТР)1В1, ОАТР1В3 ёки ОСТ1 органик анионларининг одамдаги транспорт полипептидининг субстрати бўлиб ҳисобланмайди, шунинг учун фақат шу ташувчиларнинг фаоллигини модулловчи препаратлар қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясига таъсир кўрсатиши кутилмайди.

Эфавиренз, этравирин, невирапин, рифампицин, карбамазепин ва типранавир ритонавир билан биргаликда қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини сезиларли равишда пасайтирган, шунинг учун ТРИУМЕК препаратининг дозасига суткада икки марта 50 мг гача тузатиш киритиш зарур. Этравириннинг таъсир самараси СҮР3А4 ингибиторлари - лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавирни бир вақтда қўлланилиши оқибатида кучсизланган бўлиб, у шунингдек атазанавир/ритонавирни қўлланиши билан кучсизланиши кутилади. Шундай қилиб, этравирин ва ёки лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, ёки атазанавир/ритонавир билан бир вақтда қўлланилганида долутегравирнинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Бошқа индуктор - фосампренавир ритонавир билан бирга қўлланганда қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтирган, аммо долутегравирнинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди. UGT1A1 ингибитори, атазанавир билан ўзаро таъсирини ўрганиш юзасидан тадқиқотлар қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини клиник жиҳатдан аҳамиятли ошишини кўрсатмаган. Тенофовир, лопинавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир, рилпивирин, боцепревир, теллапревир, преднизон, рифабутин, даклатавир ва омепразол долутегравирнинг фармакокинетикасига таъсир кўрсатмаган ёки минимал даражада таъсир кўрсатган, шунинг учун ушбу дори препаратлари билан бир вақтда қўлланилганида долутегравирнинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Абакавир ва ламивудин билан метаболик ўзаро таъсирлар эҳтимоли кам. Абакавир ва ламивудин СҮР изоферментлари томонидан сезиларли метаболизмга учрамайди. Одамда абакавир асосан алкогольдегидрогеназанинг таъсири остида ва глюкуронизация йўли билан метаболизмга учрайди ва препаратнинг қабул қилинган дозасининг тахминан 66% ни ташкил этувчи 5'-карбон кислотаси ва 5'-глюкуронид ҳосил бўлади. Кўрсатилган

метаболитлар сийдик билан чиқарилади. Ламивудин билан метаболик ўзаро таъсирлар эҳтимоли кучсиз метаболизм ва плазма оксиллари билан боғланиши туфайли ва деярли тўлиқ буйрак клиренси туфайли паст бўлади. Абакавир *in vitro* шароитларда ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОСТ1, ОСТ2, ОАТ1, МАТЕ1, МАТЕ2-К, кўплаб дори резистентлигига эга 2 (MRP2) ёки MRP4 оксилнинг субстрати бўлиб ҳисобланмайди, шу сабабли ушбу ташувчиларнинг фаоллигига таъсир кўрсатувчи дори воситаларини қон плазмасида абакавирнинг концентрацияларига таъсир кўрсатиши кутилмайди.

Абакавир ва ламивудин *in vitro* шароитларда BCRP ва Pgp субстратлари бўлиб ҳисобланишига қарамай, клиник тадқиқотлар лопинавир/ритонавир (BCRP ва Pgp нинг ингибиторлари) билан бир вақтда қўлланганида абакавирнинг фармакокинетикасида клиник жиҳатдан аҳамиятли ўзгаришлар мавжуд эмаслигини кўрсатган бўлиб, ушбу эффлюкс ташувчиларнинг ингибиторлари ламивудиннинг юқори биокиришаолишлиги ҳисобига унинг диспозициясига таъсир қилиш эҳтимоли кам.

Ламивудин *in vitro* шароитларда МАТЕ1, МАТЕ2-К ва ОСТ2 оксилларининг субстрати бўлиб ҳисобланади. Триметоприм (дори воситаларининг ушбу ташувчилари ингибитори) қон плазмасида ламивудин концентрацияларини ошириши кўрсатилган бўлиб, бироқ ушбу ўзаро таъсир клиник жиҳатдан аҳамиятли бўлиб ҳисобланмайди, чунки ламивудин дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Ламивудин жигарда ютилишини таъминловчи ОСТ1 оксиди ташувчисининг субстрати бўлиб ҳисобланади. Жигар орқали чиқарилиши ламивудиннинг клиренсида минимал роль ўйнаганлиги туфайли, ОСТ1 ни ингибиция қилишдан келиб чиқадиган дориларнинг ўзаро таъсири клиник аҳамиятга эга бўлиш эҳтимоли кам.

ТРИУМЕК препарати аниқ фиксацияланган дозалари бўлган таблеткадир, уни биргаликда даволашда қўлланадиган препаратлар билан ўзаро таъсирга киришиши туфайли, дозага тузатиш киритиш талаб қилинадиган пациентларга буюриш керак эмас. Дозага тузатиш киритиш зарур бўлганида долутегравир (ТИВИКАЙ), абакавир (ЗИАГЕН) ёки ламивудиннинг (ЭПИВИР) алоҳида препаратларини қўллаш лозим. Бундай ҳолларда шифокор кўрсатилган дори препаратларини қўллаш бўйича индивидуал йўриқномалар билан танишиб чиқиши керак.

Бошқа дори препаратлари билан бир қатор ўзаро таъсирлар 5, 6 ва 7-жадвалларда тақдим этилган. Тавсиялар ёхуд бошқа дори препаратлари билан ўзаро таъсирлар юзасидан ўтказилган тадқиқотларга ёхуд ўзаро таъсирларнинг кутиладиган амплитудаси ва жиддий нохуш кўринишлар ривожланиши эҳтимоли ёки самарадорликни йўқотилиши оқибатида прогноз қилинадиган ўзаро таъсирларга асосланган.

**5-жадвал. Долутегравирни бошқа дори препаратлари билан ўрганилган ўзаро таъсирлари**

Бир вақтда қўлланилаётган дори препаратининг синфи: дори препаратининг номи	Долутегравир ёки бир вақтда қўлланилаётган дори препаратининг концентрациясига таъсири	Клиник шарҳлар
<b>ОИТВ-1 ни даволаш учун антиретровирус дори препаратлари</b>		
Қайтувчан транскриптазининг нонуклеозид ингибитори: протеазанинг кучайтирилган ингибиторларисиз этравирин (ETR)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 71 % C <sub>max</sub> ↓ 52 % C <sub>t</sub> ↓ 88 % ETR ↔	Протеазанинг кучайтирилган ингибиторларисиз этравирин қон плазмасида долутегравир концентрациясини пасайтирган. Протеазанинг кучайтирилган ингибиторларисиз этравиринни қабул қилаётган пациентларда долутегравирнинг тавсия этилган дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этганлиги туфайли,

		атазанавир/ритонавир, дарунавир/ритонавир ёки лопинавир/ритонавирни бир вақтда қўлланилмаган ҳолда этравиринни қабул қилаётган пациентларда ТРИУМЕК препаратини қўллаш тавсия этилмайди.
Протеаза ингибитори: лопинавир/ ритонавир + этравирин (LPV/RTV + ETR)	Долутегравир ↔ AUC ↑ 11 % C <sub>max</sub> ↑ 7 % C <sub>τ</sub> ↑ 28 % LPV ↔ RTV ↔	Лопинавир/ритонавир ва этравирин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясига клиник жиҳатдан аҳамиятли таъсир кўрсатмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Протеаза ингибитори: дарунавир/ ритонавир + этравирин (DRV /RTV + ETR)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 25 % C <sub>max</sub> ↓ 12 % C <sub>τ</sub> ↓ 36 % DRV ↔ RTV ↔	Дарунавир/ритонавир ва этравирин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясига клиник аҳамиятли таъсир кўрсатмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Қайтар транскриптазининг нонуклеозид ингибитори: эфавиренз (EFV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 57 % C <sub>max</sub> ↓ 39 % C <sub>τ</sub> ↓ 75 % EFV ↔	Эфавиренз қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтирган. Эфавиренз билан бир вақтда қўлланганида долутегравирнинг дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этганлиги туфайли, эфавиренз ва ТРИУМЕК препаратини бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.
Қайтар транскриптазининг нонуклеозид ингибитори: невирапин	Долутегравир ↓	Невирапин билан бир вақтда қўлланилиши ўрганилмаган ва фермент индукцияси туфайли қон плазмасида долутегравир концентрациясини пасайишига олиб келиши мумкин. Невирапиннинг долутегравирнинг экспозициясига таъсири, эҳтимол, эфавиренз таъсири билан ўхшаш ёки камроқ ифодаланган бўлади. Невирапин билан бир вақтда қўлланилганида долутегравирнинг дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этганлиги туфайли, невирапин ва ТРИУМЕК препаратини бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.
Протеаза ингибитори (ПИ): атазанавир (ATV)	Долутегравир ↑ AUC ↑ 91 % C <sub>max</sub> ↑ 50 % C <sub>τ</sub> ↑ 180 % ATV ↔	Атазанавир қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини оширган. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Протеаза ингибитори: атазанавир/ ритонавир (ATV + RTV)	Долутегравир ↑ AUC ↑ 62 % C <sub>max</sub> ↑ 34 % C <sub>τ</sub> ↑ 121 % ATV ↔	Атазанавир/ритонавир қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини оширган. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.



	RTV ↔	
Протеаза ингибитори: типранавир/ ритонавир (TPV + RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59 % C <sub>max</sub> ↓ 47 % C <sub>τ</sub> ↓ 76 % TPV ↔ RTV ↔	Типранавир/ритонавир долутегравирнинг концентрациясини пасайтиради. Типранавир/ритонавир билан бир вақтда қўлланилганда долутегравирнинг дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этганлиги туфайли, типранавир/ритонавир ва ТРИУМЕК препаратини бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.
Протеаза ингибитори: фосампренавир/ ритонавир (FPV + RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 35 % C <sub>max</sub> ↓ 24 % C <sub>τ</sub> ↓ 49 % FPV ↔ RTV ↔	Фосампренавир/ритонавир долутегравирнинг концентрациясини пасайтиради, аммо, чекланган маълумотлардан келиб чиқиб, III Фаза тадқиқотларида самарадорликни пасайишига олиб келмаган. Илгари ИНИ ни қабул қилмаган пациентларда дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Протеаза ингибитори: нелфинавир	Долутегравир ↔	Ушбу ўзаро таъсир ўрганилмаган. У СУРЗА4 нинг ингибитори бўлишига қарамай, бошқа ингибиторлар учун олинган маълумотлардан келиб чиққан ҳолда ошиши кутилмайди. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Протеаза ингибитори: лопинавир/ ритонавир (LPV+RTV)	Долутегравир ↔ AUC ↓ 4 % C <sub>max</sub> ↔ C <sub>τ</sub> ↓ 6 % LPV ↔ RTV ↔	Лопинавир/ритонавир қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини клиник жиҳатдан аҳамиятли даражада ўзгартирмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Протеаза ингибитори: дарунавир/ ритонавир (DRV + RTV)	Долутегравир ↓ AUC ↓ 22 % C <sub>max</sub> ↓ 11 % C <sub>τ</sub> ↓ 38 % DRV ↔ RTV ↔	Дарунавир/ритонавир қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини клиник аҳамиятли ўзгартирмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Қайтар транскриптазининг нуклеозид ингибитори: тенофовир (TDF)	Долутегравир ↔ AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 3 % C <sub>τ</sub> ↓ 8 %  Тенофовир ↔ AUC ↑ 12 % C <sub>max</sub> ↑ 9 % C <sub>τ</sub> ↑ 19 %	Тенофовир қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини клиник аҳамиятли ўзгартирмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
<b>Бошқа препаратлар</b>		
Дофетилид Пилсикаинид	Дофетилид ↑ Пилсикаинид ↑	Долутегравир билан бир вақтда қўлланиши ОСТ2 ташувчисини ингибиция қилиш йўли билан қон плазмасида дофетилид ёки пилсикаиниднинг концентрациясини ошириши мумкин; бир вақтда

		қўлланиши ўрганилмаган. Дофетилид ёки пилсикаиниднинг юқори концентрациясидан келиб чиқадиган ҳаёт учун таҳдид қилувчи токсиклиги эҳтимоли туфайли, дофетилид ёки пилсикаинидни долутегравир билан бир вақтда қўллаш мумкин эмас.
Карбамазепин	Долутегравир ↓ AUC ↓ 49 % C <sub>max</sub> ↓ 33 % C <sub>t</sub> ↓ 73 %	Карбамазепин қон плазмасида долутегравир концентрациясини пасайтирган. Карбамазепин билан бир вақтда қўлланганида долутегравирнинг тавсия этилган дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этганлиги туфайли, карбамазепинни қабул қилаётган пациентларда ТРИУМЕК препаратини қўллаш тавсия этилмайди.
Фенитоин Фенобарбитал Тешик далачой препаратлари 0	Долутегравир ↓	<p>Метаболизмнинг мазкур индукторлари билан бир вақтда қўлланиши ўрганилмаган бўлиб, эҳтимол, қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтириши мумкин.</p> <p>Метаболизмнинг мазкур индукторлари билан бир вақтда қўллашдан сақланиш лозим. Метаболизмнинг мазкур индукторлари билан бир вақтда қўлланиши фермент индукцияси оқибатида қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтириши мумкин ва у ўрганилмаган.</p> <p>Метаболизмнинг мазкур индукторларини долутегравирнинг экспозициясига таъсири, эҳтимол карбамазепиннинг таъсири билан ўхшаш бўлади. Чунки метаболизмнинг мазкур индукторлари билан бир вақтда қўлланганида долутегравирнинг тавсия этилган дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этади, метаболизмнинг мазкур индукторларини қабул қилаётган пациентларда ТРИУМЕК препаратини қўллаш тавсия этилмайди.</p>
Окскарбазепин	Долутегравир ↓	Ушбу ўзаро таъсир ўрганилмаган. Препарат СУРЗА4 нинг индуктори бўлишига қарамай, бошқа индукторлар учун олинган маълумотлар асосида долутегравирнинг экспозициясини клиник аҳамиятли пасайиши кутилмайди. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Поливалент катионларни (масалан,	Долутегравир ↓ AUC ↓ 74 %	Поливалент катионларни сақлайдиган антацидларни бир вақтда қўллаш қон

Mg, Al) сақловчи антацидлар	$C_{\max} \downarrow 72 \%$ $C_{24} \downarrow 74 \%$	плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтирган. Долутегравирни поливалент катионларни сақлайдиган антацидларни қабул қилишдан 2 соат олдин ёки қабул қилинганидан кейин 6 соат ўтгач қўллаш тавсия этилади.
Кальцийнинг озик-овқат қўшимчалари	Долутегравир ↓ $AUC \downarrow 39 \%$ $C_{\max} \downarrow 37 \%$ $C_{24} \downarrow 39 \%$	ТРИУМЕК препаратини кальцийни сақлайдиган озик-овқат қўшимчаларини қабул қилишдан 2 соат олдин ёки қабул қилинганидан кейин 6 соат ўтгач қабул қилиш ёки муқобил сифатида овқатланиш вақтида қабул қилиш тавсия этилади.
Темирнинг озик-овқат қўшимчалари	Долутегравир ↓ $AUC \downarrow 54 \%$ $C_{\max} \downarrow 57 \%$ $C_{24} \downarrow 56 \%$	ТРИУМЕК препаратини темирни сақлайдиган озик-овқат қўшимчаларини қабул қилишдан 2 соат олдин ёки қабул қилинганидан кейин 6 соат ўтгач қабул қилиш ёки муқобил сифатида овқатланиш вақтида қабул қилиш тавсия этилади.
Метформин	Метформин ↑ Суткада бир марта 50 мг долутегравир билан бир вақтда қўлланилганида: Метформин $AUC \uparrow 79\%$ $C_{\max} \uparrow 66\%$ Суткада икки марта 50 мг долутегравир билан бир вақтда қўлланилганида: Метформин $AUC \uparrow 145\%$ $C_{\max} \uparrow 111\%$	Долутегравир ва метформинни бир вақтда қўлланиши қон плазмасида метформиннинг концентрацияларини оширган. Долутегравир ва метформинни бир вақтда қўллашни бошида ва тўхтатилиши вақтида гликемия назоратини сақлаш учун метформиннинг дозасига тузатиш киритиш имкониятини кўриб чиқиш лозим.
Рифампицин	Долутегравир ↓ $AUC \downarrow 54\%$ $C_{\max} \downarrow 43\%$ $C_{\tau} \downarrow 72\%$	Рифампицин қон плазмасида долутегравирнинг концентрациясини пасайтирган. Рифампицин билан бир вақтда қўлланилганида долутегравирнинг дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этганлиги туфайли, рифампицин ва ТРИУМЕК препаратини бир вақтда қўллаш тавсия этилмайди.
Перорал контрацептивлар (этинилэстрадиол (ЕЕ) ва норэлгестромин (NGMN))	Долутегравир таъсири: $EE \leftrightarrow$ $AUC \uparrow 3\%$ $C_{\max} \downarrow 1\%$ $C_{\tau} \uparrow 2\%$ Долутегравир таъсири: $NGMN \leftrightarrow$	Долутегравир қон плазмасида этинилэстрадиол ва норэлгестроминнинг концентрацияларини клиник сезиларли ўзгартирмаган. Долутегравир билан бир вақтда қўлланилганида перорал контрацептивлар дозасига тузатиш

	AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↓ 11% C <sub>τ</sub> ↓ 7%	киритиш талаб қилинмайди.
Метадон	Долутегравир таъсири: Метадон ↔ AUC ↓ 2% C <sub>max</sub> ↔ 0% C <sub>τ</sub> ↓ 1%	Долутегравир қон плазмасида метадон концентрациясини клиник жиҳатдан аҳамиятли даражада ўзгартирмаган. Долутегравир билан бир вақтда қўлланганида метадоннинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди.
Даклатасвир	Долутегравир ↔ AUC ↑ 33% C <sub>max</sub> ↑ 29% C <sub>τ</sub> ↑ 45% Даклатасвир ↔	Даклатасвир қон плазмасида долутегравир концентрациясини клиник аҳамиятли ўзгартирмаган. Долутегравир қон плазмасида даклатасвирнинг концентрациясини ўзгартирмаган. Дозага тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Қисқартиришлар:

↑ = ошиши;

↓ = камайиши;

↔ = аҳамиятли ўзгаришларнинг йўқлиги;

AUC = «концентрация-вақт» боғлиқлиги эгри чизиғи остидаги майдон;

C<sub>max</sub> = максимал кузатиладиган концентрация,C<sub>τ</sub> = дори препаратини қабул қилишлар ўртасидаги интервал охиридаги концентрация.**6-жадвал. Абакавирни бошқа дори препаратлари билан ўрганилган ўзаро таъсирлари**

Бир вақтда қўлланиладиган дори препарати синфи: дори препаратининг номи	Абакавир ёки бир вақтда қўлланиладиган дори препаратининг концентрациясига таъсири	Клиник шарҳлар
Метадон (14 кун давомида суткада бир марта 40-90 мг/600 мг бир марталик доза, сўнгра 14 кун давомида суткада икки марта 600 мг)	Абакавир AUC ↔ C <sub>max</sub> ↓ 35%  Метадон CL/F ↑ 22%	Абакавир фармакокинетикасида ўзгаришлар клиник аҳамиятга эга деб ҳисобланмайди. Пациентларнинг кўпчилигида метадоннинг фармакокинетикасида ўзгаришлар клиник аҳамиятга эга деб ҳисобланмайди, бироқ кам ҳолларда метадоннинг дозасини такрорий титрлаш зарурати юзага келиши мумкин.
Этанол	Абакавир AUC ↑ 41% Этанол AUC ↔	Абакавирнинг хавфсизлик профилини инобатга олиб, ушбу натижалар клиник жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланмайди.

Қисқартиришлар:

↑ = ошиши;

↓ = камайиши;

↔ = аҳамиятли ўзгаришларнинг йўқлиги;

AUC = «концентрация-вақт» боғлиқлиги эгри чизиғи остидаги майдон;

C<sub>max</sub> = максимал кузатиладиган концентрация,

CL/F = эҳтимол туюладиган клиренс.

**7-жадвал. Ламивудиннинг бошқа дори препаратлари билан ўрганилган ўзаро таъсирлари**

Бир вақтда қўлланиладиган дори препарати синфи: дори препаратининг номи	Ламивудин ёки бир вақтда қўлланиладиган дори препарати концентрациясига таъсири	Клиник шарҳлар
Триметоприм/сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) (5 кун давомида суткада бир марта 160 мг/800 мг/бир марталик доза 300 мг)	Ламивудин AUC ↑ 40%  Триметоприм AUC ↔  Сульфаметоксазол AUC ↔	Пациентда буйрак функцияси бузилиши бўлмаганида ламивудиннинг дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди («Қўллаш усули ва дозалари» бўлимига қаранг). Ламивудин триметоприм ёки сульфаметоксазолнинг фармакокинетикасига таъсир кўрсатмайди. Ламивудинни <i>Pneumocystis jiroveci</i> келтириб чиқарган пневмонияни ва токсоплазмозни даволаш учун ко-тримоксазолнинг юқори дозалари билан бир вақтда қабул қилиниши ўрганилмаган. ТРИУМЕК препарати креатинин клиренси <50 мл/минут бўлган пациентларга тавсия этилмайди.
Эмтрицитабин		Ламивудин эмтрицитабиннинг хужайра ички фосфорланишини, агар улар бир вақтда қўлланилса, бостириши мумкин. Бундан ташқари, вируснинг ламивудинга ҳам, эмтрицитабинга ҳам резистентлиги ривожланиши механизми қайтар транскриптазаси генининг айнан бир кодонида (M184V) мутация билан боғлиқ, ва шу сабабли мажмуавий даволашда ушбу препаратларнинг даволаш самарадорлиги чегараланган бўлиши мумкин. Ламивудинни эмтрицитабин билан ёки эмтрицитабинни сақловчи фиксацияланган дозаларининг мажмуалари билан бир вақтда қўлланилиши тавсия этилмайди.
<b>Бошқа препаратлар</b>		
Сорбитол эритмаси (3,2 г, 10,2 г, 13,4 г)	Ламивудиннинг ичга қабул қилиш учун дамлама шаклидаги бир марталик дозаси 300 мг  Ламивудин AUC ↓ 14%; 32%; 36% C <sub>max</sub> ↓ 28%; 52%; 55%	Сорбитолни сақловчи дори препаратларини ва ламивудинни узоқ вақт бирга қўллашдан имкон қадар сақланиш лозим. Агар узоқ вақт бирга қўллашдан сақланиш мумкин бўлмаса, ОИТВ-1 вирусли юкламасини янада тез-тез назорат қилиш заруратини кўриб чиқиш лозим.

Қисқартиришлар:

↑ = ошиши;

↔ = аҳамиятли ўзгаришларнинг йўқлиги;

AUC = «концентрация-вақт» боғлиқлиги эгри чизиғи остидаги майдон.

Номутаносиблик

Аниқланмаган.

**Махсус кўрсатмалар**

Мазкур бўлимга ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН ва ЭПИВИР препаратларига тааллуқли махсус кўрсатмалар киритилган. ТРИУМЕК препаратига нисбатан қўшимча махсус кўрсатмалар йўқ.

**Ўта юқори сезувчанлик реакциялари (шунингдек «Ножўя таъсирлари» бўлимига қаранг)**

Абакавир ва долутегравирни қўлланилиши ўта юқори сезувчанлик реакциялари (ЎЮОСР) ривожланиши хавфи билан боғлиқ («ЎЮОСР нинг клиник тавсифи» ва «Ножўя таъсирлари» бўлимларига қаранг) бўлиб, у иситмали қалтираш ва/ёки полиорган шикастланишларини кўрсатувчи бошқа симптомлар билан бирга тошма каби айрим умумий белгилар билан тавсифланади. ТРИУМЕК препарати қўлланилганида клиник жихатдан ЎЮОСР ни абакавир ёки долутегравир келтириб чиқаришини аниқлаш мумкин эмас. Абакавир қўлланилганида ўта юқори сезувчанлик реакциялари тез-тез кузатилган, уларнинг айримлари ҳаёт учун таҳдид солувчи табиатга эга бўлган ва кам ҳолларда ўлимга олиб келган. Абакавирга ЎЮОСР юзага келиши хавфи HLA-B\*5701 аллели мавжудлигига таҳлилнинг ижобий натижаси бўлган пациентларда юқори бўлади. Шунга қарамай, абакавирга ЎЮОСР мазкур аллел ташувчилари бўлмаган пациентларда камроқ тез-тезликда қайд этилган.

**Қўйдаги қондаларга риоя қилиш зарур:**

Абакавир билан даволаш бошланишидан олдин, шунингдек илгари абакавир билан даволаш таъсирини яхши кўтара олган, номаълум HLA-B\*5701 статусли пациентларда абакавир билан даволашни қайта бошлашдан олдин HLA-B\*5701 аллели мавжудлигига таҳлил ўтказиш имкониятини кўриб чиқиш лозим.

ТРИУМЕК препарати HLA-B\*5701 аллели ташувчиси бўлган пациентларни ёки абакавирни сақлайдиган бошқа дори препарати (масалан, ЗИАГЕН, КИВЕКСА, ТРИЗИВИР) қўлланилганида HLA-B\*5701 статусидан қатъий назар абакавирга нисбатан ЎЮОСР шубҳа қилинган пациентларни даволаш учун тавсия этилмайди.

Ҳар бир пациент ТРИУМЕК препарати ўрамига жойланган ахборот билан танишиб чиқиши керак. Пациентларга улар ҳар доим ўзлари билан препарат ўрамига жойланган Огоҳлантириш карточкасини олиб юришлари ҳақида эслатиш лозим.

ТРИУМЕК препарати билан даволанаётган ҳар бир пациент учун шубҳа қилинаётган юқори сезувчанлик реакцияси клиник ташҳиси клиник қарор қабул қилиш учун асос бўлиб қолиши керак.

**ЎЮОСР юз беришига шубҳа туғилганида ТРИУМЕК препарати билан даволашни, ҳатто HLA-B\*5701 аллели мавжуд бўлмаганида ҳам дарҳол тўхтатиш керак. Ўта юқори сезувчанлик реакцияси юзага келганидан кейин ТРИУМЕК препарати билан даволашни тўхтатишни кечиктириш ҳаёт учун таҳдид қиладиган реакция ривожланишига олиб келиши мумкин.** Клиник статусни мониторинг қилиш, жумладан жигар аминотрансферазалари фаоллигини ва билирубин концентрациясини аниқлаш зарур.

Ўта юқори сезувчанлик реакцияларини ўтказган пациентларга абакавир билан даволашни қайта бошлашдан сақланиш мақсадида ТРИУМЕК препаратининг қолган таблеткаларини утилизация қилиш зарурлиги хусусида йўл-йўриқ бериш лозим.

**ТРИУМЕК препарати билан даволаш ЎЮОСР ривожланишига шубҳа сабабли тўхтатилганидан кейин, ТРИУМЕК препарати билан ёки абакавир ёки долутегравирни сақлайдиган ҳар қандай дори препарати билан даволашни қайта**

**бошламаслик лозим.**

**Абакавирга нисбатан ЎЮСР ривожланишига шубҳа қилинганидан кейин абакавирни сақлайдиган препаратлар билан даволашни қайта бошлаш бир неча соат давомида симптомларни тезда такроран пайдо бўлишига олиб келиши мумкин ва ҳаёт учун тахдид соладиган артериал гипертензияни ва ўлим ҳолатини ўз ичига олиши мумкин.**

Юқори сезувчанлик реакцияси истисно қилинганида пациентлар ТРИУМЕК препарати билан даволашни қайта бошлалари мумкин. Абакавир билан даволанишни ЎЮСР симптомларидан фарқланувчи бошқа сабабларга кўра тўхтатган пациентларда кам ҳолларда абакавир билан даволаш қайта бошланганидан кейин бир неча соатлар давомида ҳаёт учун тахдид соладиган реакциялар ҳам ривожланган (*Ножўя таъсирлари, Айрим нохуш реакцияларнинг таърифи* бўлимига қаранг). Пациентлар ТРИУМЕК препарати билан ёки абакавирни сақловчи ҳар қандай дори препарати (масалан, ЗИАГЕН, КИВЕКСА, ТРИЗИВИР) билан даволаш қайта бошланганидан кейин ЮСР юзага келиши мумкинлиги, ТРИУМЕК препарати билан ёки абакавирни сақловчи ҳар қандай дори препарати (масалан, ЗИАГЕН, КИВЕКСА, ТРИЗИВИР) билан даволашни қайта бошлашни фақат тез тиббий ёрдам кўрсатиш мумкин бўлган шароитда амалга ошириш мумкинлиги ҳақида хабардор қилиниши керак.

*Долутегравирга нисбатан ЎЮСР нинг клиник таърифи*

Ўта юқори сезувчанлик реакциялари интегграза ингибиторлари, долутегравир қўлланилганида қайд этилган бўлиб, улар тошма, тизимли бузилишлар ва гоҳида аъзолар функцияси бузилиши, шу жумладан жигарнинг оғир шикастланиши билан тавсифланган.

*Абакавирга нисбатан ЎЮСР нинг клиник таърифи*

Абакавирга нисбатан ЎЮСР клиник тадқиқотларда ва пострегистратион кузатув вақтида яхши тавсифланган. Симптомлар одатда абакавир билан даволаш бошланишидан кейин дастлабки олти ҳафта давомида (юзага келишига қадар вақт медианаси 11 кунга тенг) пайдо бўлади, **аммо бу реакциялар даволаш вақтида исталган пайтда юзага келиши мумкин.**

Абакавирга нисбатан деярли барча ЎЮСР синдромнинг таркибий қисми сифатида иситмали қалтироқни ва/ёки тошмани ўз ичига олади.

Абакавирга нисбатан ЎЮСР да кузатилган ҳамда нафас олиш аъзолари ва меъда-ичак йўлари томонидан симптомларни ўз ичига оладиган бошқа белгилар ва симптомлар **ЎЮСР ни респиратор касаллиги (пневмония, бронхит, фарингит) ёки гастроэнтерит сифатида янглиш диагностикага олиб келиши мумкин** (*Ножўя таъсирлари, Айрим нохуш реакцияларнинг таърифи* бўлимига қаранг). Даволаш давом эттирилганида ЎЮСР билан боғлиқ симптомларнинг оғирлик даражаси ошиб боради ва улар ҳаётга хавф солувчи характерга эга бўлиши мумкин. Одатда бундай симптомлар абакавирни қабул қилиш тўхтатилганидан кейин йўқолади.

*Лактатацидоз/стеатозли оғир гепатомегалия*

Алоҳида препаратлар ёки уларнинг мажмуалари кўринишида нуклеозидлар аналоглари, жумладан абакавир ва ламивудин билан антиретровирус даволаш ўтказилганида лактатацидоз ва стеатозли оғир гепатомегалия, шу жумладан ўлим билан якун топувчи ҳолатлар ривожланиши ҳақида хабарлар олинган. Ушбу ҳолатларнинг кўпчилиги аёлларда таърифланган.

Лактатацидозни ривожланишига ишора қилувчи клиник белгилар умумий ҳолсизликни, анорексияни ва тана вазнини изоҳлаб бўлмайдиган жадал йўқотилишини, меъда-ичак йўллари ва нафас олиш тизими томонидан симптомларни (ҳансираш ва тахипноэ) ўз ичига олади.

ТРИУМЕК препарати қўлланилганида, айниқса жигар касаллигини ривожланишини маълум хавф омиллари бўлган пациентларда қўлланилганида эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим. Гепатит билан бирга ёки усиз кечувчи лактатацидознинг клиник ёки лаборатор белгилари (улар гепатомегалияни ва стеатозни ҳатто трансaminaзалар фаоллиги сезиларли ошмаганида ҳам ўз ичига олиши мумкин) пайдо бўлганида ТРИУМЕК препаратини қўллашни тўхтатиш лозим.

Зардобдаги липидлар ва қондаги глюкоза

Зардобдаги липидлар ва қондаги глюкоза концентрациялари антиретровирус даволаш вақтида ошиши мумкин. Касалликни назорат қилиш ва турмуш тарзини ўзгартириш ҳам ушбу жараёнга ўз улушини қўшиши мумкин. Зардобдаги липидлар ва қондаги глюкоза концентрацияларини аниқлаш зарурати масаласини кўриб чиқиш лозим. Липид алмашинувини бузилишини, уларнинг клиник кўринишларига асосланган ҳолда даволаш лозим.

Иммунитет тикланиши синдроми

Иммун танқислиги оғир даражада бўлган ОИТВ билан касалланган пациентларда антиретровирус даволаш (терапия) (АРД) нинг бошида симптомсиз ва қолдиқ оппортунистик инфекцияларга нисбатан яллиғланиш реакциялари ривожланиши мумкин, бу жиддий клиник ҳолатларга ёки симптомларнинг ёмонлашувига олиб келиши мумкин. Бундай реакциялар, одатда, АРД бошланганидан кейин дастлабки бир неча ҳафта ёки ой давомида юзага келиши мумкин. Бундай реакцияларга цитомегаловирусли ретинит, тарқоқ ва/ёки ўчоқли микобактериал инфекциялар ва *Pneumocystis jiroveci* (кўпинча пневмоцист пневмония (ПП) сифатида тилга олинади) келтириб чиқарган пневмония типик мисол бўла олади. Яллиғланишнинг ҳар қандай симптомларини баҳолаш ва зарурат бўлганида даволашни амалга ошириш лозим. Аутоиммун бузилишлар (Грейвс касаллиги, полимиозит ва Гийен-Барре синдроми каби) шунингдек иммунитетни тикланиши фонида таърифланган, бироқ касалликнинг бошланиш вақти кенгрок чегараларда ўзгариб туради ва касаллик даволаш бошланганидан кейин кўп ой ўтгач юзага келиши ҳамда гоҳида атипик кечиши мумкин.

Долутегравир билан даволашнинг бошида В ва/ёки С гепатити инфекцияси бўлган айрим пациентларда иммунитет тикланиши синдромини акс эттирувчи жигар функцияси пробалари кўрсаткичларининг ошиши кузатилган. В ва/ёки С гепатити инфекцияси бўлган пациентларда жигарнинг функционал синамалари кўрсаткичларини назорат қилиш тавсия этилади (*В гепатити инфекцияси (ВГВ) бўлган пациентлар бўлимига ва Ножўя таъсирлари бўлимига қаранг*).

В гепатити инфекцияси (ВГВ) бўлган пациентлар

В гепатити инфекцияси бўлган пациентларда ТРИУМЕК препарати билан даволашнинг бошида В гепатити вирусини самарали даволашга алоҳида эътибор қаратиш лозим.

Ламивудиннинг клиник тадқиқотлари ва постмаркетинг қўллаш тажрибаси сурункали В вирусли гепатити (ВГВ) бўлган айрим пациентларда ламивудинни қабул қилиш тўхтатилганидан кейин гепатитни қайталанишининг клиник ва лаборатор белгилари пайдо бўлиши мумкинлигидан далолат беради, бу жигарнинг декомпенсацияланган шикастланиши бўлган пациентларда оғир оқибатларга олиб келиши мумкин. ТРИУМЕК препаратини қўллаш тўхтатилганида В гепатити (ВГВ) бўлган пациентларда жигар функциясини ва ВГВ репликацияси маркерларини даврий назорат қилиш тавсия этилади.

Оппортунистик инфекциялар

ТРИУМЕК препаратини ёки бошқа антиретровирус даволашни қабул қилаётган пациентларда оппортунистик инфекциялар ва ОИТВ инфекциясининг бошқа асоратлари ривожланиши мумкин. Шунинг учун пациентлар ушбу ОИТВ билан боғлиқ касалликларни даволаш тажрибасига эга шифокорнинг қатъий назоратида қолишлари керак.

Инфекцияларни юқиши

Антиретровирус препаратлари, шу жумладан ТРИУМЕК препарати билан даволаш жинсий алоқа қилинганда ёки қон орқали ОИТВ бошқа одамларга юқиши хавфини баргараф этмаслиги ҳақида пациентларни хабардор қилиш лозим. Шунинг учун тегишли эҳтиёт чораларига риоя қилишни давом эттириш лозим.

Миокард инфаркти

Бир неча кузатув остидаги эпидемиологик тадқиқотларда миокард инфарктини ривожланиш хавфи ва абакавир билан даволаш ўртасида ўзаро боғлиқлик ҳақида хабар берилган. Рандомизацияланган назоратли тадқиқотлардан олинган маълумотларининг мета-таҳлили абакавир қўлланганида миокард инфарктини ривожланиш хавфини



ошишини кўрсатмаган. Ҳозирги пайтга қадар хавфнинг потенциал ошишини изоҳлаб берувчи биологик механизм аниқланмаган. Умуман, кузатув остидаги ва назорат остидаги клиник тадқиқотларда олинган ҳаммабоп маълумотлар уларнинг қарама-қаршилигини кўрсатган ва, демак, абакавир билан даволаш ва миокард инфарктини ривожланиш хавфи ўртасида сабаб-оқибат боғлиқлиги ҳақида хулоса қилишга имкон бермайди.

Юрак ишемик касаллиги хавфи мавжуд бўлган пациентларга антиретровирус даволашни, шу жумладан абакавирни сақловчи препаратларни эҳтиёткорлик билан буюриш лозим; шунингдек тузатиш мумкин бўлган барча хавф омилларини (артериал гипертензия, гиперлипидемия, қандли диабет ва чекиш каби) минималлаштириш учун барча чораларни кўриш зарур.

#### Дориларнинг ўзаро таъсири

Долутегравир, абакавир, ламивудиннинг экспозициясини ўзгартириши мумкин бўлган дори препаратларини (рецепт билан ва рецептсиз бериладиган) ёки экспозицияси ТРИУМЕК препарати таъсири остида ўзгариши мумкин бўлган дори препаратларини бир вақтда қўлланилганида эҳтиёткорликка риоя қилиш лозим («*Кўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар*» ва «*Дориларнинг ўзаро таъсири*» бўлимларига қаранг).

Долутегравирни поливалент катионларни сақловчи антацидлар билан бирга қўллаш керак эмас. ТРИУМЕК препаратини мазкур препаратлар қўлланилишидан 2 соат олдин ёки қўлланилганидан кейин 6 соат ўтгач қабул қилиш тавсия этилади («*Дориларнинг ўзаро таъсири*» бўлимига қаранг).

ТРИУМЕК препаратини кальций ёки темир озик-овқат қўшимчалари қабул қилинишидан 2 соат олдин ёки қабул қилинганидан кейин 6 соат ўтгач қабул қилиш ёки муқобил равишда овқатланиш вақтида қабул қилиш тавсия этилади («*Дориларнинг ўзаро таъсири*» бўлимига қаранг).

Долутегравир метформин концентрацияларини оширади. Гликемия назоратини сақлаш учун долутегравир ва метформинни бир вақтда қўллашнинг бошида ва тўхтатиш вақтида метформиннинг дозасига тузатиш киритиш эҳтимолини кўриб чиқиш лозим («*Дориларнинг ўзаро таъсири*» бўлимига қаранг).

ТРИУМЕК препаратини айнан бир хил таъсир этувчи моддаларни (долутегравир, абакавир ва/ёки ламивудин) сақловчи бошқа дори препаратлари билан бир вақтда қабул қилиш керак эмас.

Этравирин (протеазанинг кучайтирилган ингибиторларисиз), эфавиренз, невирапин, рифампицин, типранавир/ритонавир, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал ва тешик далачой препаратлари билан бир вақтда қўлланилганида долутегравирнинг тавсия этилган дозаси суткада икки марта 50 мг ни ташкил этганлиги туфайли, ушбу препаратларни қабул қилаётган пациентларда ТРИУМЕК препаратини қўллаш тавсия этилмайди («*Дориларнинг ўзаро таъсири*» бўлимига қаранг).

#### **Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши**

##### *Фертиллиги*

Долутегравир, абакавир ёки ламивудиннинг эркаклар ва аёллар фертиллигига таъсирига доир маълумотлар мавжуд эмас. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотларда эркак ёки урғочиларнинг ҳомила ҳосил қилишга қодирлигига долутегравир, абакавир ёки ламивудиннинг таъсири йўқлиги кўрсатилган («*Хавфсизлигига доир клиника олди маълумотлари*» бўлимига қаранг).

##### *Ҳомиладорлик даврида*

Одамда ҳомиладорлик даврида ТРИУМЕК препаратини қўллаш хавфсизлиги аниқланмаган. Ҳайвонларда ўтказилган репродуктив токсикликни ўрганиш юзасидан тадқиқотларда долутегравир йўлдош орқали сингиб ўтиши кўрсатилган. Ҳайвонларда ўтказилган репродуктив токсикликни ўрганиш юзасидан тадқиқотларда ривожланишни бузилишлари ламивудин ва абакавирни қабул қилиниши билан боғлиқ бўлган («*Хавфсизлигига доир клиника олди маълумотлари*» бўлимига қаранг). Шунинг учун ТРИУМЕК препаратини ҳомиладорлик даврида буюриш масаласини, фақат она учун кутиладиган фойда ҳомила учун эҳтимол бўлган хавфдан устун бўлганидагина кўриб чиқиш лозим.

Она қорнида ёки туғруққа яқин даврда қайтувчан транскриптазининг нуклеозидли ингибиторлари (ҚТНИ) таъсирига учраган янги туғилган чақалоқларда ва эмизикли болаларда эҳтимол, митохондрилар функцияси бузилишидан келиб чиқадиган, зардобда сут кислотаси концентрациясининг енгил транзитор ошиши ҳоллари баён қилинган. Зардобда сут кислотаси концентрациясининг транзитор ошишининг клиник қиймати номаълум. Бундан ташқари, ривожланишнинг тўхтаб қолиши, тиришиш хуружлари ва бошқа неврологик касалликларнинг жуда кам учрайдиган ҳоллари қайд этилган. Бирок ҳомиладорлик ва туғруқ олди даврида мазкур ҳолатлар ва ҚТНИ ни қўллаш ўртасидаги сабаб-оқибат боғлиқлиги аниқланмаган. Мазкур натижалар ОИТВ нинг вертикал юқишини олдини олиш мақсадида ҳомиладор аёлларда антиретровирус даволашни қўллашга доир амалдаги тавсияларга таъсир қилмайди.

#### *Лактация даврида*

Соғлиқни сақлаш соҳасидаги экспертларнинг фикрига кўра, ОИТВ билан касалланган аёллар болага ОИТВ юқишини олдини олиш учун иложи борича эмизишдан воз кечишлари лозим. Агар сунъий озиқлантириш мумкин бўлмаса, эмизиш юзасидан ва антиретровирус даволаш вақтида эмизиш ҳақидаги масала кўриб чиқилишида даволаш юзасидан маҳаллий расмий кўрсатмаларга риоя қилиш лозим.

Ҳайвонларда олинган маълумотлар асосида долутегравирни одамда она сутига ажралиб чиқиши кутилади, аммо бу одамлар иштирокидаги тадқиқотларда тасдиқланмаган.

Ламивудинни 150 мг дозада суткада икки марта (суткада 2 марта 300 мг зидовудин билан мажмуада) ёки ламивудинни 300 мг дозада суткада икки марта кўп марта ичга қабул қилиниши юзасидан ўтказилган тадқиқотда ламивудин зардобдаги концентрацияларга ўхшаш концентрацияларда одамнинг она сути билан (0,5 дан 8,2 мкг/мл гача) ажралиб чиққан. Бошқа бир тадқиқотда ламивудинни 150 мг дозада суткада икки марта (300 мг зидовудин билан мажмуада ёки КОМБИВИР ва ТРИЗИВИР препаратлари шаклида) кўп марта ичга қабул қилишдан кейин она сути ва онанинг қон плазмасида препаратнинг концентрацияларининг нисбати 0,6 дан 3,3 гача оралиғида ўзгариб турган. Абакавирни 300 мг дозада суткада икки марта (ТРИЗИВИР препарати шаклида) кўп марта ичга қабул қилиниши юзасидан ўтказилган тадқиқотда она сути ва онанинг қон плазмасида препаратнинг концентрацияларининг нисбати 0,9 ни ташкил этган. Суткада бир марта ичга қабул қилинганидан кейин абакавирнинг фармакокинетикасини ўрганиш юзасидан тадқиқотлар ўтказилмаган. Янги туғилган чақалоқларнинг қон зардобда ламивудиннинг медиана концентрациялари 18 ва 28 нг/мл ўртасида ўзгариб турган, тадқиқотларнинг бирида эса аниқлаб бўлмаган (миқдорий аниқлаш чегараси – 7 нг/мл). Янги туғилган чақалоқларнинг кўпчилигида (9 тадан 8 тасида) абакавирнинг концентрацияларини аниқлаб бўлмаган (миқдорий аниқлаш чегараси – 16 нг/мл). Эмизикли болаларда карбовир ва ламивудин трифосфатининг (абакавир ва ламивудиннинг фаол метаболитлари) хужайра ички концентрациялари аниқланмаган, шу сабабли дастлабки моддаларнинг зардобдаги ўлчанган концентрацияларининг клиник аҳамияти номаълум.

#### ***Транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсири***

Долутегравир, абакавир ёки ламивудинни транспорт воситаларини бошқариш ва механизмлар билан ишлаш қобилиятига таъсирини ўрганишга доир тадқиқотлар ўтказилмаган. Мазкур дори препаратларининг фармакологик хусусиятларидан келиб чиқиб, бундай фаолият турларига салбий таъсирини прогноз қилиш мумкин эмас. Пациентнинг транспорт воситаларини бошқариш ёки механизмлар билан ишлаш қобилиятини баҳолашда унинг умумий ҳолатини, шунингдек ТРИУМЕК препаратининг нохуш кўринишлари профилини ҳисобга олиш лозим.

#### **Дозани ошириб юборилиши**

##### *Симптомлари ва белгилари*

Ҳозирги вақтда долутегравирнинг дозасини ошириб юборилиши ҳақидаги маълумотлар чекланган. Юқорироқ бир марталик дозаларни (соғлом кўнгиллиларда 250 мг гача)

қўллашнинг чекланган тажрибасида нохуш реакциялар сифатида санаб ўтилган симптомлардан ташқари специфик симптомлар ёки белгилар аниқланмаган. Нохуш реакциялар сифатида санаб ўтилган симптомлардан ташқари абакавир ёки ламивудин дозасини ўткир ошириб юборилишининг специфик симптомлари ёки белгилари аниқланмаган.

#### *Даволаш*

Бундан кейинги даволашни клиник кўрсатмаларга ёки агар мавжуд бўлса Миллий токсикология марказининг тавсияларига мувофиқ амалга оширилиши лозим.

Доза ошириб юборилган ҳолларда, зарурат туғилганида, тегишли мониторинг билан бирга тутиб турувчи даволашни ўтказиш лозим. Ламивудинни диализда чиқарилиши мумкинлиги туфайли, доза ошириб юборилишини даволаш учун, гарчи ушбу усулни қўллашга доир тадқиқотлар ўтказилмаган бўлса-да, узлуксиз гемодиализдан фойдаланиш мумкин. Ҳозирги вақтда абакавир организмдан перитонеал диализ ёки гемодиализ ўтказилганида чиқарилиши мумкинлиги номаълум. Долутегравирнинг плазма оксиллари билан юқори даражада боғланиши сабабли, диализ уни сезиларли миқдорда чиқарилишини таъминлаши мумкинлиги эҳтимоли кам.

#### **Чиқарилиш шакли**

Плёнка қобик билан қопланган таблеткалар, 50 мг/600 мг/300 мг, № 30

Юқори зичликдаги полиэтилендан тайёрланган, иссиқлик таъсирида ёпиладиган полиэтилен плёнка ва болалар томонидан очилишидан ҳимояси бўлган бурама қопқоқ билан таъминланган, тиниқ бўлмаган оқ флаконда плёнка қобик билан қопланган 30 та таблетка ва силикагелли (намотгичли) пакетча жойланган.

1 флакондан тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутида.

Ҳар бир мамлакатда барча чиқарилиш шакллари тақдим этилмаслиги ҳам мумкин.

#### **Сақлаш шароитлари**

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Намликдан ҳимоя қилиш учун оригинал ўрамида сақлансин. Флакон зич ёпилган ҳолда сақлансин.

Намотгич чиқарилмасин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

#### **Яроқлилик муддати**

36 ой.

Яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

#### **Дорихоналардан бериш шартлари**

Рецепт билан берилади.

#### **Рўйхатдан ўтказилганлик гувоҳномасининг эгаси**

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

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

#### **Ишлаб чиқарувчи:**

*Ишлаб чиқарувчи*

Glaxo Operations UK Ltd\*  
Priory Street, Ware,  
Hertfordshire SG12 0DJ,  
UK

Глаксо Оперейшнс ЮК Лтд\*  
Ул. Приори, Уэйр,  
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 Экстремадура 3,  
09400 Аранда дэ Дуэро, Бургос,  
Испания

\* ГСК компаниялари гуруҳининг аъзоси.

*ТРИУМЕК, ТИВИКАЙ, ЗИАГЕН, ЭПИВИР, КИВЕКСА, ЭПЗИКОМ, ТРИЗИВИР, КОМБИВИР* ViiV Healthcare компаниялари гуруҳининг савдо белгиси ҳисобланади.  
©2017 ViiV Healthcare компаниялар гуруҳи. Барча ҳуқуқлар ҳимояланган.

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

“NOVOTEK” МЧЖ

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

Тел.: +99871 1206035

Мобил телефони: +99899 8955556; +99890 3280128

Факс: +99871 1207306

E-mail: [ved@novotek.uz](mailto:ved@novotek.uz), [oax70065@gsk.com](mailto:oax70065@gsk.com)

## ОГОҲЛАНТИРУВЧИ КАРТОЧКА

**МУҲИМ – ОГОҲЛАНТИРУВЧИ КАРТОЧКА**

**ТРИУМЕК (долутегравир/абакавир/ламивудин) таблеткалари**

**Ушбу карточкани доимо ўзингиз билан олиб юринг**

ТРИУМЕК препарати ўз таркибида абакавирни сақлагани туфайли, ТРИУМЕК препаратини қабул қилаётган айрим пациентларда ўта юқори сезувчанлик реакциялари (жиддий аллергия реакция) ривожланиши мумкин, агар ТРИУМЕК препарати билан даволаш давом эттирилса, у ҳаётга хавф солувчи ҳолатга ўтиши мумкин. Агар Сизда қуйидаги ҳолатлар:

**тери тошмаси пайдо бўлса ЁКИ**

**битта ёки ундан ортиқ симптомлар, қуйидаги гуруҳлардан энг камида ИККИТАСИ:**

- иситма (тана ҳароратини кўтарилиши);
- ҳансираш, томоқда оғриқ ёки йўтал;
- кўнгил айнаши ёки қусиш ёки диарея ёки қоринда оғриқ;
- оғир чарчоқ ёки оғриқ ҳисси ёки умумий ҳолсизлик **пайдо бўлса, ТРИУМЕК** препаратини қабул қилишни тўхтатиш зарурати юзасидан маслаҳат олиш учун **ДАРҲОЛ ЎЗ ДАВОЛОВЧИ ШИФОКОРИНГИЗГА МУРОЖААТ ҚИЛИНГ.**

Агар Сиз бундай реакция ривожланиши туфайли, ТРИУМЕК препаратини қабул қилишни тўхтатган бўлсангиз, ТРИУМЕК препаратини ёки абакавирни сақловчи ҳар қандай бошқа дори препаратини (ЗИАГЕН, КИВЕКСА ёки ТРИЗИВИР) **СИЗ ХЕЧ ҚАЧОН ҚАБУЛ ҚИЛМАСЛИГИНГИЗ КЕРАК**, чунки **бир неча соат давомида** Сизда ҳаёт учун хавф солувчи артериал босимни тушиб кетишини ривожланиши ёки ўлим билан яқунланиши мумкин.